



PCT/FR 2004/050475

REC'D 18 JAN 2005

WIPO

PCT

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 05 NOV. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

Best Available Copy



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

☎ N° 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

01 OCT 2003 réservé à l'INPI

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ VI / 030103

REMISE DES PIÈCES

DATE 69 INPI LYON

LIEU

0311483

N° D'ENREGISTREMENT

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

01 OCT. 2003

Vos références pour ce dossier
(facultatif) BLASTOPUCE

NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

bioMérieux
Département de la Propriété Industrielle

Chemin de l'Orme
69280 MARCY L'ETOILE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Procédé pour le diagnostic/pronostic du neuroblastome

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

bioMérieux

Prénoms

Forme juridique

S.A.

N° SIREN

673620399

Code APE-NAF

Domicile
ou
siège

Rue

Chemin de l'Orme

Code postal et ville

69280 MARCY L'ETOILE

Pays

FRANCE

Nationalité

Française

N° de téléphone (facultatif)

04.78.87.53.28

N° de télécopie (facultatif) 04.78.87.21.16

Adresse électronique (facultatif)

catherine.duret@eu.biomerieux.com

☒ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 2/2

BR2

1 OCT 2008
REMISE DES PIÈCES
DATE **69 INPI LYON**
LIEU
0311483
N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W / 210502

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		
Nom		DENJEAN
Prénom		Frédérique
Cabinet ou Société		bioMérieux
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		PG 10870
Adresse	Rue	Chemin de l'Orme
	Code postal et ville	16 09 12 18 10 MARCY L'ETOILE
	Pays	FRANCE
N° de téléphone (facultatif)		04.78.87.75.70
N° de télécopie (facultatif)		04.78.87.21.16
Adresse électronique (facultatif)		frédérique.denjean@eu.biomerieux.com
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paie ment échelon né de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input checked="" type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences
Le support électronique de données est joint		<input checked="" type="checkbox"/>
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input checked="" type="checkbox"/>
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes		
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Frédérique DENJEAN Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI F. FAVRE



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 1.../1...



1 OCT 2003
REMISE DES PIÈCES
DATE **69 INPI LYON**
LIEU
0311483
N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 @ W /210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BLASTOPUCE	
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation	
		Date	
		Pays ou organisation	
		Date	
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale	<input type="checkbox"/> Personne physique
		Centre LEON-BERARD	
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue	28 rue Laennec	
	Code postal et ville	16 9 3 1 7 3 LYON Cedex 08	
	Pays	FRANCE	
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input type="checkbox"/> Personne morale	<input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale			
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Domicile ou siège	Rue		
	Code postal et ville		
	Pays		
Nationalité			
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			
6 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
Frédérique DENJEAN Ingénieur Brevets 		 F. FAVRE	

La présente invention concerne un procédé pour le pronostic du neuroblastome.

Le neuroblastome est en fréquence la deuxième cause de tumeur solide chez l'enfant après les tumeurs cérébrales. Le neuroblastome est le plus fréquent des cancers de l'enfant avant cinq ans et représente environ 15 % des cancers avant cet âge.

Les neuroblastomes sont des tumeurs malignes développées à partir de neuroblastes nés de la crête neurale et migrant pour former les ganglions sympathiques et la médullo-surrénale durant la période embryonnaire et foétale.

Lorsqu'un premier examen clinique permet de suspecter un neuroblastome (boule, hématome, endroit douloureux, difficulté à bouger les membres, etc...), un bilan complet est réalisé afin de confirmer le diagnostic.

Généralement, ce bilan comprend :

- des examens par prélèvements (sang, urines),
- différents examens radiologiques qui ont pour but de bien situer la tumeur, ses limites et sa taille (scintigraphie, échographie et/ou scanner et/ou IRM),
- des examens au microscope de fragments de tumeurs afin de découvrir exactement de quel type de tumeur dont il s'agit.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement universel lorsqu'un neuroblastome est diagnostiqué, et un traitement spécifique doit être adapté en fonction de l'âge du patient. On distingue alors principalement les traitements loco-régionaux (chirurgie et radiothérapie) afin d'enlever ou détruire la tumeur directement à l'endroit où elle se trouve et les traitements généraux (chimiothérapie), qui agissent dans tout l'organisme du patient à la fois sur la tumeur et mais aussi là où peuvent se trouver les métastases.

Le traitement du patient peut être adapté selon le pronostic du neuroblastome et la stratégie thérapeutique peut s'avérer très différente selon le stade et la caractérisation génétique des cellules tumorales. Ainsi, dans les formes localisées dont les cellules tumorales ne portent aucun caractère de mauvais pronostic, le traitement est essentiellement chirurgical alors que dans les formes localisées dont les cellules

tumorales sont de mauvais pronostic, le traitement doit être plus agressif, reposant sur la chimiothérapie et une radiothérapie locale.

Il existe à l'heure actuelle différentes classifications du neuroblastome permettant de définir de la façon la plus précise possible des groupes pronostiques. Ces groupes permettent théoriquement de définir les indications thérapeutiques de façon adaptée au risque de la maladie. On peut citer notamment la classification de l'International Neuroblastoma Staging System (Brodeur et al. (1993) J. Clin. Oncol. 11, 1466-77), qui tient compte des données anatomiques actuellement reconnues comme ayant une valeur pronostique. Selon cette classification, on distingue les stades suivants :

- stade 1 : tumeur localisée totalement enlevée macroscopiquement ; ganglions homo et controlatéraux examinés et négatifs microscopiquement
- stade 2A : tumeur unilatérale enlevée incomplètement avec des ganglions homo et controlatéraux examinés et négatifs.
- stade 2B : tumeur unilatérale avec atteinte ganglionnaire homolatérale et non controlatérale.
- stade 3 : tumeur unilatérale non opérable montrant un dépassement de la ligne médiane ou tumeur unilatérale avec atteinte ganglionnaire controlatérale ou tumeur à cheval sur la ligne médiane avec extension bilatérale par infiltration ou par adénopathie.
- stade 4 : tumeur primitive s'accompagnant d'une dissémination à distance : ganglionnaire, osseuse, médullaire, hépatique.
- stade 4S : tumeur de stade local 1 ou 2 avec une dissémination limitée au foie, à la peau ou à la moelle osseuse. Les stades 4S sont des enfants ayant un âge inférieur à 1 an.

Actuellement, le pronostic d'un neuroblastome peut être établi par l'étude de différents facteurs:

- 1) l'amplification de l'oncogène N-myc est considérée comme un outil de référence, et est utilisée par la plupart des oncologues pédiatriques pour définir, au moment du diagnostic, les malades qui doivent recevoir une chimiothérapie intensive suivie de greffe de moelle (Seeger et al, N Engl J

Med. 1985 ; 313(18):1111-6 ; Rubie et al J Clin Oncol. 1997 Mar;15(3):1171-82.).

- 2) il existerait également une corrélation entre le pronostic du neuroblastome et le rapport des catécholamines VMA (vanilmandelic acid) / HVA (homovanillic acid), au moment du diagnostic. Dans les stades avancés, une excrétion-urinaire élevée d'HVA et basse de VMA, voire normale, signerait un mauvais pronostic (Laug et al Pediatrics. 1978 ; 62(1):77-83).
- 3) l'augmentation de la ferritine sérique dans les neuroblastomes est également considérée comme un facteur de mauvais pronostic (Evans et al, Cancer. 1987 ; 59(11):1853-9).
- 4) le taux de LDH (lactate deshydrogénase) pourrait également être un facteur de pronostic indépendant et prédominant pour les stades localisés I à III chez l'enfant de plus d'un an, et de façon moins importante chez l'enfant de moins d'un an avec un stade IV (Berthold et al, Am J Pediatr Hematol Oncol. 1994 ; 16(2):107-15).

Toutefois, la corrélation entre l'amplification de l'oncogène N-myc et le pronostic du neuroblastome n'est pas absolue (Maris & Matthay, J Clin Oncol, 1999, 17(7) : 2264-2279). De plus la LDH et la ferritine étant deux facteurs corrélés entre eux, la fiabilité de ces facteurs pour le pronostic du neuroblastome reste discutée (Berthold et al, 1992, Am J Pediatr Hamtol Oncol, 14(3) : 207-215). Enfin, l'utilisation du rapport VMA/HVA donne une sensibilité et une spécificité insuffisantes pour le pronostic du neuroblastome.

La présente invention se propose de résoudre l'ensemble des inconvénients de l'état de la technique en présentant un nouvel outil de pronostic du neuroblastome.

D'une manière surprenante, les inventeurs ont mis en évidence que le pronostic d'un neuroblastome peut être déterminé par l'analyse de l'expression de gènes cibles sélectionnés parmi 37 gènes tel que présenté dans le tableau 1 ci après, qui sont exprimés différemment selon que le patient soit de bon ou de mauvais pronostic.

Tableau 1 - liste des 37 gènes cibles selon l'invention

SEQ ID N°	Description de la séquence	N° Genbank
1	Flap structure-specific endonuclease 1 (FEN1)	NM_004111
2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2C (UBE2C)	NM_007019
3	Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7)	NM_001553
4	Collagen, type I, alpha 2 (COL1A2)	NM_000089
5	Nucleolin (NCL)	NM_005381
6	Interleukin enhancer binding factor 3, 90kDa (ILF3), transcript variant 2	NM_004516
7	cDNA FLJ30781 fis, clone FEBRA2000874	AK055343
8	TIF1beta zinc finger protein	X97548
9	Likely ortholog of mouse tumor differentially expressed 1, like (TDE1L)	NM_020755
10	DKFZp434D1112_s1 434 (synonym: htes3) cDNA clone DKFZp434D1112 3'	AL039831
11	v-myc myelocytomatosis viral related oncogene, neuroblastoma derived (avian)(MYCN)	NM_005378
12	Small nuclear ribonucleoprotein D2 polypeptide 16.5kDa (SNRPD2), transcript variant 1	NM_004597
13	MCM2 minichromosome maintenance deficient 2, mitotin (S. cerevisiae)	NM_004526
14	RuvB-like 2 (E. coli) (RUVBL2)	NM_006666
15	Immediate early protein ETR101	NM_004907
16	RNA binding protein S1, serine-rich domain (RNPS1), transcript variant 1	NM_006711
17	Ornithine decarboxylase 1 (ODC1)	NM_002539
18	Activity-regulated cytoskeleton-associated protein (ARC)	NM_015193
19	Secretogranin II (chromogranin C) (SCG2)	NM_003469
20	Structure specific recognition protein 1 (SSRP1)	NM_003146
21	Collagen, type VI, alpha 3 (COL6A3), transcript variant 1	NM_004369
22	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1 (SNRPB)	NM_003091
23	Acidic (leucine-rich) nuclear phosphoprotein 32 family, member B (ANP32B)	NM_006401
24	Non-POU domain containing, octamer-binding (NONO)	NM_007363
25	Peripheral myelin protein 22 (PMP22), transcript variant 1	NM_000304
26	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide E (SNRPE)	NM_003094
27	KIAA0436 mRNA, partial cds	AB007896
28	Fibrillarin (FBL)	NM_001436
29	Tripartite motif-containing 2 (TRIM2)	NM_015271
30	MCM6 minichromosome maintenance deficient 6 (MIS5 homolog, S. pombe) (S. cerevisiae) (MCM6)	NM_005915
31	Polypyrimidine tract binding protein 1 (PTBP1), transcript variant 1	NM_002819
32	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A (SNRPA)	NM_004596
33	Creatine kinase, brain (CKB)	NM_001823
34	Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 3 (EPB41L3)	NM_012307
35	Hypothetical protein MGC3077	NM_024051
36	Tissue alpha-L-fucosidase 1 (FUCA 1)	NM_000147
37	Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC)	NM_003118

Parmi ces gènes, on peut distinguer des gènes dont la fonction est connue mais qui n'ont jamais été mis en relation avec le neuroblastome (SEQ ID N°1 à 8 ; 12 à 16 ; 18 à 26 ; 28 ; 30 à 34 ; 36) ainsi que des gènes dont la fonction est inconnue (SEQ ID N°9 ; 10 ; 27 ; 29 ; 35). Il est bien entendu que si différentes isoformes de ces gènes existent, toutes les isoformes sont pertinentes pour la présente invention, et pas uniquement celles présentées dans le précédent tableau.

A cet effet, la présente invention concerne un procédé pour le pronostic du neuroblastome chez un patient atteint du neuroblastome caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

- a. on extrait du matériel biologique d'un échantillon biologique prélevé chez le patient,
- b. on met en contact le matériel biologique avec au moins un réactif spécifique choisi parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37, étant entendu que lorsque le gène cible présente une séquence nucléique ayant l'une des SEQ ID N°11, 17 ou 37, on met en contact le matériel biologique avec au moins deux réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37,
- c. on détermine l'expression d'au moins un desdits gènes cibles, étant entendu que lorsque le gène cible présente une séquence nucléique ayant l'une des SEQ ID N°11, 17 ou 37, on détermine l'expression d'au moins deux desdits gènes cibles

Au sens de la présente invention, on entend par échantillon biologique, tout échantillon prélevé chez un patient, et susceptible de contenir un matériel biologique tel que défini ci après. Cet échantillon biologique peut être notamment un échantillon de sang, de sérum, de salive, tissu, de tumeur, de moelle osseuse, de cellules circulantes du patient. On dispose de cet échantillon biologique par tout type de prélèvement connu de l'homme du métier. Selon un mode préféré de réalisation de

l'invention, l'échantillon biologique prélevé chez le patient est un échantillon tissulaire, préférentiellement un échantillon de tumeur ou de moelle osseuse.

Au sens de la présente invention, on entend par matériel biologique, tout matériel permettant de détecter l'expression d'un gène cible. Le matériel biologique peut comprendre notamment des protéines, ou des acides nucléiques tels que notamment les acides desoxyribonucléiques (ADN) ou les acides ribonucléiques (ARN). L'acide nucléique peut être notamment un ARN (acide ribonucléique). Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, le matériel biologique comprend des acides nucléiques, préférentiellement, des ARN, et encore plus préférentiellement des ARN totaux. Les ARN totaux comprennent les ARN de transfert, les ARN messagers (ARNm), tel que les ARNm transcrit du gène cible, mais également transcrit de tout autre gène et les ARN ribosomiaux. Ce matériel biologique comprend du matériel spécifique d'un gène cible, tel que notamment les ARNm transcrits du gène cible ou les protéines issues de ces ARNm mais peut comprendre également du matériel non spécifique d'un gène cible, tel que notamment les ARNm transcrits d'un gène autre que le gène cible, les ARNt, les ARNr issus d'autres gènes que le gène cible.

Lors de l'étape a) du procédé selon l'invention, on extraie le matériel biologique de l'échantillon biologique par tous les protocoles d'extraction et de purification d'acides nucléiques bien connus de l'homme du métier.

A titre indicatif, l'extraction d'acides nucléique peut être réalisée par :

- une étape de lyse des cellules présentes dans l'échantillon biologique, afin de libérer les acides nucléiques contenus dans les cellules du patient. A titre d'exemple, on peut utiliser les méthodes de lyse telles que décrites dans les demandes de brevet:
 - WO 00/05338 sur la lyse mixte magnétique et mécanique,
 - WO 99/53304 sur la lyse électrique,
 - WO 99/15321 sur la lyse mécanique.

L'homme du métier pourra utiliser d'autres méthodes de lyse bien connues, telles que les chocs thermiques ou osmotiques ou les lyses chimiques par des agents chaotropiques tels que les sels de guanidium (US 5,234,809).

- une étape de purification, permettant la séparation entre les acides nucléiques et les autres constituants cellulaires relargués dans l'étape de lyse. Cette étape permet généralement de concentrer les acides nucléiques, et peut être adapté à la purification d'ADN ou d'ARN. A titre d'exemple, on peut utiliser des particules magnétiques éventuellement revêtues d'oligonucléotides, par adsorption ou covalence (voir à ce sujet les brevets US 4,672,040 et US 5,750,338), et ainsi purifier les acides nucléiques qui se sont fixés sur ces particules magnétiques, par une étape de lavage. Cette étape de purification des acides nucléiques est particulièrement intéressante si l'on souhaite amplifier ultérieurement lesdits acides nucléiques. Un mode de réalisation particulièrement intéressant de ces particules magnétiques est décrit dans les demandes de brevet: WO-A-97/45202 et WO-A-99/35500. Un autre exemple intéressant de méthode de purification des acides nucléiques est l'utilisation de silice soit sous forme de colonne, soit sous forme de particules inertes (Boom R. et al., J. Clin. Microbiol., 1990, n°28(3), p. 495-503) ou magnétiques (Merck: MagPrep® Silica, Promega: MagneSil™ Paramagnetic particles). D'autres méthodes très répandues reposent sur des résines échangeuses d'ions en colonne ou en format particulaire paramagnétique (Whatman: DEAE-Magarose) (Levison PR et al., J. Chromatography, 1998, p. 337-344). Une autre méthode très pertinente mais non exclusive pour l'invention est celle de l'adsorption sur support d'oxyde métallique (société Xtrana: matrice Xtra-Bind™).

Lorsque l'on souhaite extraire spécifiquement l'ADN d'un échantillon biologique, on peut notamment réaliser une extraction par du phénol, du chloroforme et de l'alcool pour éliminer les protéines et précipiter l'ADN avec de l'éthanol 100%. L'ADN peut alors être culoté par centrifugation, lavé et remis en solution.

Lorsque l'on souhaite extraire spécifiquement les ARN d'un échantillon biologique, on peut notamment réaliser une extraction par du phénol, du chloroforme et de l'alcool pour éliminer les protéines et précipiter les ARN

avec de l'éthanol 100%. Les ARN peuvent alors être culoté par centrifugation, lavé et remis en solution.

Au sens de la présente invention, on entend par réactif spécifique, un réactif qui, lorsqu'il est mis en contact du matériel biologique tel que défini précédemment, se lie avec le matériel spécifique dudit gène cible. A titre indicatif, lorsque le réactif spécifique et le matériel biologique sont d'origine nucléique, la mise en contact du réactif spécifique et du matériel biologique permet l'hybridation du réactif spécifique avec le matériel spécifique du gène cible. Par hybridation, on entend le processus au cours duquel, dans des conditions appropriées, deux fragments nucléotidiques se lient avec des liaisons hydrogènes stables et spécifiques pour former un complexe double brin. Ces liaisons hydrogènes se forment entre les bases complémentaires Adénine (A) et thymine (T) (ou uracile (U)) (on parle de liaison A-T) ou entre les bases complémentaires Guanine (G) et cytosine (C) (on parle de liaison G-C). L'hybridation de deux fragments nucléotidiques peut être totale (on parle alors de fragments nucléotidiques ou de séquences complémentaires), c'est à dire que le complexe double brin obtenu lors de cette hybridation comprend uniquement des liaisons A-T et des liaisons C-G. Cette hybridation peut être partielle (on parle alors de fragments nucléotidiques ou de séquences suffisamment complémentaires), c'est à dire que le complexe double brin obtenu comprend des liaisons A-T et des liaisons C-G permettant de former le complexe double brin, mais également des bases non liées à une base complémentaire. L'hybridation entre deux fragments nucléotidiques dépend des conditions opératoires qui sont utilisées, et notamment de la stringence. La stringence est définie notamment en fonction de la composition en bases des deux fragments nucléotidiques, ainsi que par le degré de mésappariement entre deux fragments nucléotidiques. La stringence peut également être fonction des paramètres de la réaction, tels que la concentration et le type d'espèces ioniques présentes dans la solution d'hybridation, la nature et la concentration d'agents dénaturants et/ou la température d'hybridation. Toutes ces données sont bien connues et les conditions appropriées peuvent être déterminées par l'homme du métier. En général, selon la longueur des fragments nucléotidiques que l'on souhaite hybrider, la température

d'hybridation est comprise entre environ 20 et 70°C, en particulier entre 35 et 65°C dans une solution saline à une concentration d'environ 0,5 à 1 M. Une séquence, ou fragment nucléotidique, ou oligonucléotide, ou polynucléotide, est un enchaînement de motifs nucléotidiques assemblés entre eux par des liaisons ester phosphorique, caractérisé par la séquence informationnelle des acides nucléiques naturels, susceptibles de s'hybrider à un fragment nucléotidique, l'enchaînement pouvant contenir des monomères de structures différentes et être obtenu à partir d'une molécule d'acide nucléique naturelle et/ou par recombinaison génétique et/ou par synthèse chimique. Un motif est dérivé d'un monomère qui peut être un nucléotide naturel d'acide nucléique dont les éléments constitutifs sont un sucre, un groupement phosphate et une base azotée ; dans l'ADN le sucre est le désoxy-2-ribose, dans l'ARN le sucre est le ribose ; selon qu'il s'agisse de l'ADN ou l'ARN, la base azotée est choisie parmi l'adénine, la guanine, l'uracile, la cytosine, la thymine ; ou bien le monomère est un nucléotide modifié dans l'un au moins des trois éléments constitutifs ; à titre d'exemple, la modification peut intervenir soit au niveau des bases, avec des bases modifiées telles que l'inosine, la méthyl-5désoxycytidine, la désoxyuridine, la diméthylamino-5désoxyuridine, la diamino-2,6-purine, la bromo-5désoxyuridine ou toute autre base modifiée capable d'hybridation, soit au niveau du sucre, par exemple le remplacement d'au moins un désoxyribose par un polyamide (P.E. Nielsen et al, Science, 254, 1497-1500 (1991), soit encore au niveau du groupement phosphate, par exemple son remplacement par des esters notamment choisis parmi les diphosphates, alkyl- et aryl-phosphonates et phosphorothioates.

Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, le réactif spécifique comprend au moins une amorce d'amplification. Au sens de la présente invention, on entend par amorce d'amplification, un fragment nucléotidique comprenant de 5 à 100 motifs nucléiques, préférentiellement de 15 à 30 motifs nucléiques permettant l'initiation d'une polymérisation enzymatique, telle que notamment une réaction d'amplification enzymatique. Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, l'amorce d'amplification comprend une séquence choisie parmi les SEQ ID N°38 à 41 et SEQ ID N°44 à 45. Par réaction d'amplification enzymatique, on entend un

processus générant de multiples copies d'un fragment nucléotidique par l'action d'au moins une enzyme. De telles réactions d'amplification sont bien connues de l'homme du métier et on peut citer notamment les techniques suivantes :

- PCR (Polymerase Chain Reaction), telle que décrite dans les brevets US 4,683,195, US 4,683,202 et US 4,800,159,
- LCR (Ligase Chain Reaction), exposée par exemple dans la demande de brevet EP 0 201 184,
- RCR (Repair Chain Reaction), décrite dans la demande de brevet WO 90/01069,
- 3SR (Self Sustained Sequence Replication) avec la demande de brevet WO 90/06995,
- NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) avec la demande de brevet WO 91/02818, et
- TMA (Transcription Mediated Amplification) avec le brevet US 5,399,491.

Lorsque l'amplification enzymatique est une PCR, le réactif spécifique comprend au moins 2 amorces d'amplification, spécifiques d'un gène cible, et permettent l'amplification du matériel spécifique du gène cible. Le matériel spécifique du gène cible comprend alors préférentiellement un ADN complémentaire obtenu par transcription inverse d'ARN messenger issu du gène cible (on parle alors d'ADNc spécifique du gène cible) ou un ARN complémentaire obtenu par transcription des ADNc spécifique d'un gène cible (on parle alors d'ARNc spécifique du gène cible). Lorsque l'amplification enzymatique est une PCR réalisée après une réaction de transcription reverse, on parle de RT-PCR.

Selon un autre mode préféré de réalisation de l'invention, le réactif spécifique de l'étape b) comprend préférentiellement une sonde d'hybridation.

Par sonde d'hybridation, on entend un fragment nucléotidique comprenant de 5 à 100 motifs nucléiques, notamment de 10 à 35 motifs nucléiques, possédant une spécificité d'hybridation dans des conditions déterminées pour former un complexe d'hybridation avec le matériel spécifique d'un gène cible. Dans la présente invention, le matériel spécifique du gène cible peut être une séquence nucléotidique comprise dans un ARN messenger issu du gène cible (on parle alors d'ARNm spécifique du

gène cible), une séquence nucléotidique comprise dans un ADN complémentaire obtenu par transcription inverse dudit ARN messager (on parle alors d'ADNc spécifique du gène cible), ou encore une séquence nucléotidique comprise dans un ARN complémentaire obtenu par transcription dudit ADNc tel que décrit précédemment (on parlera alors d'ARNc spécifique du gène cible). La sonde d'hybridation peut comprendre un marqueur permettant sa détection. Par détection on entend soit une détection directe par une méthode physique, soit une détection indirecte par une méthode de détection à l'aide d'un marqueur. De nombreuses méthodes de détection existent pour la détection des acides nucléiques. [Voir par exemple Kricka et al., Clinical Chemistry, 1999, n° 45(4), p.453-458 ou Keller G.H. et al., DNA Probes, 2nd Ed., Stockton Press, 1993, sections 5 et 6, p.173-249]. Par marqueur, on entend un traceur capable d'engendrer un signal que l'on peut détecter. Une liste non limitative de ces traceurs comprend les enzymes qui produisent un signal détectable par exemple par colorimétrie, fluorescence ou luminescence, comme la peroxydase de raifort, la phosphatase alcaline, la beta galactosidase, la glucose-6-phosphate déshydrogénase; les chromophores comme les composés fluorescents, luminescents ou colorants ; les groupements à densité électronique détectables par microscopie électronique ou par leurs propriétés électriques comme la conductivité, par les méthodes d'ampérométrie ou de voltamétrie, ou par des mesures d'impédance ; les groupements détectables par des méthodes optiques comme la diffraction, la résonance plasmon de surface, la variation d'angle de contact ou par des méthodes physiques comme la spectroscopie de force atomique, l'effet tunnel, etc. ; les molécules radioactives comme ^{32}P , ^{35}S ou ^{125}I .

Au sens de la présente invention, la sonde d'hybridation peut être une sonde dite de détection. Dans ce cas, la sonde dite de détection est marquée au moyen d'un marqueur tel que défini précédemment. La sonde d'hybridation peut être également une sonde dite de capture. Dans ce cas, la sonde dite de capture est immobilisée ou immobilisable sur un support solide par tout moyen approprié, c'est-à-dire directement ou indirectement, par exemple par covalence ou adsorption. Comme support solide, on peut utiliser des matériaux de synthèse ou des matériaux naturels, éventuellement modifiés chimiquement, notamment les polysaccharides tels que les

matériaux à base de cellulose, par exemple du papier, des dérivés de cellulose tels que l'acétate de cellulose et la nitrocellulose ou le dextrane, des polymères, des copolymères, notamment à base de monomères du type styrène, des fibres naturelles telles que le coton, et des fibres synthétiques telles que le nylon ; des matériaux minéraux tels que la silice, le quartz, des verres, des céramiques ; des latex ; des particules magnétiques ; des dérivés métalliques, des gels etc. Le support solide peut être sous la forme d'une plaque de microtitration, d'une membrane comme décrit dans la demande WO-A-94/12670, d'une particule. On peut également immobiliser sur le support plusieurs sondes de capture différentes, chacune étant spécifique d'un gène cible. En particulier, on peut utiliser comme support une biopuce sur laquelle peuvent être immobilisées un grand nombre de sondes. Par biopuce, on entend un support solide de dimension réduite où sont fixée une multitude de sondes de capture à des positions prédéterminées. Le concept de biopuce, ou puce à ADN, date du début des années 90. Il repose sur une technologie pluridisciplinaire intégrant la micro-électronique, la chimie des acides nucléiques, l'analyse d'images et l'informatique. Le principe de fonctionnement repose sur un fondement de la biologie moléculaire : le phénomène d'hybridation, c'est-à-dire l'appariement par complémentarité des bases de deux séquences d'ADN et/ou d'ARN. La méthode des biopuces repose sur l'emploi de sondes de capture fixées sur un support solide sur lesquelles on fait agir un échantillon de fragments nucléotidiques cibles marqués directement ou indirectement avec des fluorochromes. Les sondes de capture sont positionnées de manière spécifique sur le support ou puce et chaque hybridation donne une information particulière, en relation avec le fragment nucléotidique cible. Les informations obtenues sont cumulatives, et permettent par exemple de quantifier le niveau d'expression d'un gène ou de plusieurs gènes cibles. Pour analyser l'expression d'un gène cible, on peut alors réaliser une biopuce portant de très nombreuses sondes qui correspondent à tout ou partie du gène cible, qui est transcrit en ARNm. On hybride alors par exemple les ADNc ou les ARNc spécifiques d'un gène cible que l'on souhaite analyser sur des sondes de capture spécifique. Après hybridation, le support ou puce est lavé(e), et les complexes ADNc ou ARNc marquées / sondes de capture sont révélés par un ligand de forte affinité lié par

exemple à un marqueur de type fluorochrome. La fluorescence est lue par exemple par un scanner et l'analyse de la fluorescence est traitée par informatique. On peut citer à titre indicatif, les puces à ADN mises au point par la société Affymetrix ("Accessing Genetic Information with High-Density DNA arrays", M. Chee et al., Science, 1996, 274, 610-614. "Light-generated oligonucleotide arrays for rapide DNA sequence analysis", A. Caviani Pease et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 5022-5026), pour les diagnostics moléculaires. Dans cette technologie, les sondes de capture sont généralement de tailles réduites, autour de 25 nucléotides. D'autres exemples de biopuces sont donnés dans les publications de G. Ramsay, Nature Biotechnology, 1998, n°16, p. 40-44 ; F. Ginot, Human Mutation, 1997, n°10, p.1-10; J. Cheng et al, Molecular diagnosis, 1996, n°1(3), p.183-200 ; T. Livache et al, Nucleic Acids Research, 1994, n° 22(15), p. 2915-2921 ; J. Cheng et al, Nature Biotechnology, 1998, n° 16, p. 541-546 ou dans les brevets US-A-4,981,783, US-A-5,700,637, US-A-5,445,934, US-A-5,744,305 et US-A-5,807,522. La caractéristique principale du support solide doit être de conserver les caractéristiques d'hybridation des sondes de capture sur les fragments nucléotidiques cibles tout en générant un bruit de fond minimum pour la méthode de détection.

Pour l'immobilisation des sondes sur le support, on distingue trois grands types de fabrication.

Il y a, tout d'abord, une première technique qui consiste en un dépôt de sondes pré-synthétisées. La fixation des sondes se fait par transfert direct, au moyen de micropipettes, de micro-pointes ou par un dispositif de type jet d'encre. Cette technique permet la fixation de sondes de taille allant de quelques bases (5 à 10) jusqu'à des tailles relativement importantes de 60 bases (impression) à quelques centaines de bases (micro-déposition) :

L'impression est une adaptation du procédé utilisé par les imprimantes à jet d'encre. Elle repose sur la propulsion de très petites sphères de fluide (volume <1 nl) et à un rythme pouvant atteindre 4000 gouttes/secondes. L'impression n'implique aucun contact entre le système libérant le fluide et la surface sur laquelle il est déposé.

La micro-déposition consiste à fixer des sondes longues de quelques dizaines à plusieurs centaines de bases à la surface d'une lame de verre. Ces sondes sont généralement extraites de bases de données et se présentent sous forme de produits amplifiés et purifiés. Cette technique permet de réaliser des puces dénommées microarrays portant environ dix mille spots, dit zones de reconnaissance, d'ADN sur une surface d'un peu moins de 4 cm². Il ne faut toutefois pas oublier l'emploi de membranes de Nylon, dites « macroarrays », qui portent des produits amplifiés, généralement par PCR, avec un diamètre de 0,5 à 1 mm et dont la densité maximale est de 25 spots/cm². Cette technique très flexible est utilisée par de nombreux laboratoires. Dans la présente invention, cette dernière technique est considérée comme faisant partie des biopuces. On peut toutefois déposer en fond de plaque de microtitration un certain volume d'échantillon dans chaque puits, comme c'est le cas dans les demandes de brevet WO-A-00/71750 et FR 00/14896, ou déposer au fond d'une même boîte de Pétri un certain nombre de gouttes séparées les unes des autres, selon une autre demande de brevet FR00/14691.

La deuxième technique de fixation des sondes sur le support ou puce est appelée la synthèse in situ. Cette technique aboutit à l'élaboration de sondes courtes directement à la surface de la puce. Elle repose sur la synthèse d'oligonucléotides in situ (voir notamment les demandes de brevet WO 89/10977 et WO 90/03382), et est fondée sur le procédé des synthétiseurs d'oligonucléotides. Elle consiste à déplacer une chambre de réactions, où se déroule la réaction d'élongation d'oligonucléotides, le long de la surface de verre.

Enfin, la troisième technique est appelée la photolithographie, qui est un procédé à l'origine des biopuces développées par Affymetrix. Il s'agit également d'une synthèse in situ. La photolithographie est dérivée des techniques des microprocesseurs. La surface de la puce est modifiée par la fixation de groupements chimiques photolabiles pouvant être activés par la lumière. Une fois illuminés, ces groupes sont susceptibles de réagir avec l'extrémité 3' d'un oligonucléotide. En protégeant cette surface par des masques de formes définies, on peut illuminer et donc activer sélectivement des zones de la puce où l'on souhaite fixer l'un ou l'autre des quatre nucléotides. L'utilisation successive de masques différents permet

d'alterner des cycles de protection/réaction et donc de réaliser les sondes d'oligonucléotides sur des spots d'environ quelques dizaines de micromètre carré (μm^2). Cette résolution permet de créer jusqu'à plusieurs centaines de milliers de spots sur une surface de quelques centimètres carré (cm^2). La photolithographie présente des avantages : massivement parallèle, elle permet de créer une puce de N-mères en seulement $4 \times N$ cycles. Toutes ces techniques sont bien entendues utilisables avec la présente invention. Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, le au moins un réactif spécifique de l'étape b) défini précédemment comprend au moins une sonde d'hybridation, qui est préférentiellement immobilisée sur un support. Ce support est préférentiellement une biopuce telle que définie précédemment.

Lors de l'étape c) la détermination de l'expression d'un gène cible peut être réalisée par tous les protocoles connus de l'homme du métier.

D'une manière générale, l'expression d'un gène cible peut être analysée par la détection des ARNm (ARN messagers) qui sont transcrits du gène cible à un instant donné ou par la détection des protéines issues de ces ARNm.

L'invention concerne préférentiellement la détermination de l'expression d'un gène cible par la détection des ARNm issus de ce gène cible selon tous les protocoles bien connus de l'homme du métier. Selon un mode particulier de réalisation de l'invention, on détermine simultanément l'expression de plusieurs gènes cibles, par la détection de plusieurs ARNm différents, chaque ARNm étant issu d'un gène cible.

Lorsque le réactif spécifique comprend au moins une amorce d'amplification, on peut, lors de l'étape c) du procédé selon l'invention, déterminer l'expression d'un gène cible de la manière suivante:

1) après avoir extrait comme matériel biologique, les ARN totaux (comprenant les ARN de transfert (ARNt), les ARN ribosomiaux (ARNr) et les ARN messagers (ARNm)) d'un échantillon biologique tel que présenté précédemment, on réalise une étape de transcription reverse afin d'obtenir les ADN complémentaires (ou ADNc) desdits ARNm. A titre indicatif, cette réaction de transcription reverse peut

être réalisée à l'aide d'une enzyme reverse transcriptase qui permet d'obtenir, à partir d'un fragment d'ARN, un fragment d'ADN complémentaire. On peut utiliser notamment l'enzyme reverse transcriptase provenant de l'AMV (Avian Myoblastosis Virus) ou de MMLV (Moloney Murine Leukaemia Virus). Lorsque l'on souhaite plus
 5 particulièrement obtenir uniquement les ADNc des ARNm, on réalise cette étape de transcription reverse en présence de fragments nucléotidiques comprenant uniquement des bases thymine (polyT), qui s'hybrident par complémentarité sur la séquence polyA des ARNm afin de former un complexe polyT-polyA qui sert alors de point de départ à la réaction de transcription reverse réalisée par l'enzyme reverse
 10 transcriptase. On obtient alors des ADNc complémentaires des ARNm issus d'un gène cible (ADNc spécifique du gène cible) et des ADNc complémentaires des ARNm issus d'autres gènes que le gène cible (ADNc non spécifique du gène cible).

2) on met en contact la ou les amorces d'amplification spécifiques d'un gène cible avec les ADNc spécifique du gène cible et les ADNc non spécifique du gène
 15 cible. La ou les amorces d'amplification spécifiques d'un gène cible s'hybrident avec les ADNc spécifique du gène cible et on amplifie spécifiquement une région prédéterminée, de longueur connue, des ADNc provenant des ARNm issus du gène cible. Les ADNc non spécifiques du gène cible ne sont pas amplifiés, alors qu'on obtient alors une grande quantité d'ADNc spécifiques du gène cible. Au sens de la
 20 présente invention, on parle indifféremment d' « ADNc spécifiques du gène cible » ou d' « ADNc provenant des ARNm issus du gène cible ». Cette étape peut être réalisée notamment par une réaction d'amplification de type PCR ou par toute autre technique d'amplification telle que définie précédemment. En PCR, on peut également amplifier simultanément plusieurs ADNc différents, chacun étant
 25 spécifique de différent gène cible par l'utilisation de plusieurs couples d'amorces d'amplification différentes, chacune étant spécifique d'un gène cible: on parle alors d'amplification en multiplex.

3) on détermine l'expression du gène cible en détectant et quantifiant les ADNc spécifiques du gène cible obtenus lors de l'étape 2) ci dessus. Cette détection
 30 peut être réalisée après migration par électrophorèse des ADNc spécifiques du gène cible en fonction de leur taille. Le gel et le milieu de migration peuvent comprendre

du bromure d'éthidium afin de permettre la détection directe des ADNc spécifiques du gène cible lorsque le gel est placé, après un temps de migration donné, sur une table lumineuse à rayons UV (ultra violet) par l'émission d'un signal lumineux. Ce signal est d'autant plus lumineux que la quantité des ADNc spécifique du gène cible est importante. Ces techniques d'électrophorèse sont bien connues de l'homme du métier. Les ADNc spécifiques du gène cible peuvent également être détectés et quantifiés par l'utilisation d'une gamme de quantification obtenue par une réaction d'amplification conduite jusqu'à saturation. Afin de tenir compte de la variabilité d'efficacité enzymatique qui peut être observée lors des différentes étapes (transcription reverse, PCR...), on peut normaliser l'expression d'un gène cible de différents groupes de patients, par la détermination simultanée de l'expression d'un gène dit de ménage, dont l'expression est similaire chez les différents groupes de patients. En réalisant un rapport entre l'expression du gène cible et l'expression du gène de ménage, c'est à dire en réalisant un rapport entre la quantité d'ADNc spécifiques du gène cible, et la quantité d'ADNc spécifiques du gène de ménage, on corrige ainsi toute variabilité entre les différentes expérimentations. L'homme du métier pourra se référer notamment aux publications suivantes : Bustin SA *Journal of molecular endocrinology*, 2002, 29 : 23-39 ; Giulietti A *Methods*, 2001, 25 : 386-401.

20

Lorsque le réactif spécifique comprend au moins une sonde d'hybridation, on peut déterminer l'expression d'un gène cible de la manière suivante:

1) après avoir extrait, comme matériel biologique, les ARN totaux d'un échantillon biologique tel que présenté précédemment, on réalise une étape de transcription reverse, telle que décrite précédemment afin des ADNc complémentaires des ARNm issus d'un gène cible (ADNc spécifique du gène cible) et des ADNc complémentaires des ARNm issus d'autres gènes que le gène cible (ADNc non spécifique du gène cible).

2) on met en contact tous les ADNc avec un support, sur lequel sont immobilisées des sondes de capture spécifiques du gène cible dont on souhaite analyser l'expression, afin de réaliser une réaction d'hybridation entre les ADNc

spécifiques du gène cible et les sondes de capture, les ADNc non spécifiques du gène cible ne s'hybrident pas sur les sondes de capture. La réaction d'hybridation peut être réalisée sur un support solide qui inclut tous les matériaux tels qu'indiqué précédemment. Selon un mode préféré de réalisation, la sonde d'hybridation est immobilisée sur un support. Préférentiellement, le support est une biopuce. La réaction d'hybridation peut être précédée d'une étape d'amplification enzymatique des ADNc spécifique du gène cible telle que décrite précédemment pour obtenir une grande quantité d'ADNc spécifiques du gène cible et augmenter la probabilité qu'un ADNc spécifique d'un gène cible s'hybride sur une sonde de capture spécifique du gène cible. La réaction d'hybridation peut également être précédée d'une étape de marquage et/ou de clivage des ADNc spécifiques du gène cible telle que décrite précédemment, par exemple en utilisant un désoxyribonucléotide triphosphate marqué pour la réaction d'amplification. Le clivage peut être réalisé notamment par l'action de l'imidazole et de chlorure de manganèse. L'ADNc spécifique du gène cible peut aussi être marqué après l'étape d'amplification, par exemple en hybridant une sonde marquée selon la technique d'hybridation sandwich décrite dans le document WO-A-91/19812. D'autres modes particuliers préférentiels de marquage et/ou clivage d'acides nucléiques sont décrits dans les demandes WO 99/65926, WO 01/44507, WO 01/44506, WO 02/090584, WO 02/090319.

3) on réalise ensuite une étape de détection de la réaction d'hybridation. La détection peut être réalisée par la mise en contact du support sur lequel sont hybridés les sondes de capture spécifique du gène cible avec les ADNc spécifiques du gène cible avec une sonde dite de détection, marquée par un marqueur, et on détecte le signal émis par le marqueur. Lorsque l'ADNc spécifique du gène cible a été préalablement marqué par un marqueur, on détecte directement le signal émis par le marqueur.

Lorsque le au moins un réactif spécifique mis en contact l'étape b) du procédé selon l'invention comprend au moins une sonde d'hybridation, on peut également déterminer l'expression d'un gène cible de la manière suivante:

1) après avoir extrait, comme matériel biologique, les ARN totaux d'un échantillon biologique telle que présentée précédemment, on réalise une étape de transcription reverse, telle que décrite précédemment afin d'obtenir les ADNc des ARNm du matériel biologique. On réalise ensuite la polymérisation de l'ARN complémentaire du ADNc par l'utilisation d'une enzyme polymérase de type T7 polymérase qui fonctionnent sous la dépendance d'un promoteur et qui permettent d'obtenir, à partir d'une matrice d'ADN, l'ARN complémentaire. On obtient alors les ARNc des ADNc des ARNm spécifiques du gène cible (on parle alors d'ARNc spécifique du gène cible) et les ARNc des ADNc des ARNm non spécifiques du gène cible.

2) on met en contact tous les ARNc avec un support, sur lequel sont immobilisées des sondes de capture spécifiques du gène cible dont on souhaite analyser l'expression, afin de réaliser une réaction d'hybridation entre les ARNc spécifiques du gène cible et les sondes de capture, les ARNc non spécifiques du gène cible ne s'hybridant pas sur les sondes de capture. Lorsque l'on souhaite analyser simultanément l'expression de plusieurs gènes cibles, on peut immobiliser sur le support plusieurs sondes de capture différentes, chacune étant spécifique d'un gène cible. La réaction d'hybridation peut également être précédée d'une étape de marquage et/ou de clivage des ARNc spécifiques du gène cible telles que décrites précédemment.

3) on réalise ensuite une étape de détection de la réaction d'hybridation. La détection peut être réalisée par la mise en contact du support sur lequel sont hybridées les sondes de capture spécifiques du gène cible avec l'ARNc spécifique du gène cible avec une sonde dite de détection, marquée par un marqueur, et on détecte le signal émis par le marqueur. Lorsque l'ARNc spécifiques du gène cible a été préalablement marqué par un marqueur, on détecte directement le signal émis par le marqueur. L'utilisation d'ARNc est particulièrement avantageux lorsqu'on utilise un support de type biopuce sur lequel est hybridés un grand nombre de sondes.

L'analyse de l'expression d'un gène cible choisi parmi l'une quelconque des SEQ ID N°1 à 37 permet alors de disposer d'un outil pour le pronostic du neuroblastome. On

peut par exemple analyser l'expression d'un gène cible chez un patient dont on ne connaît pas le pronostic, et comparer avec des valeurs d'expression moyenne connues du gène cible de patients de bon pronostic et des valeurs d'expression moyenne connues du gène cible de patients de mauvais pronostic. Ceci permet de déterminer si le patient est de bon ou de mauvais pronostic afin de lui proposer un traitement adapté.

Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 37 réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37 et on détermine, lors de l'étape c, l'expression d'au moins 37 desdits gènes cibles.

Selon un autre mode préféré de réalisation, lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 2, au moins 3, au moins 4, au moins 5, au moins 6, au moins 7, au moins 8, au moins 9, au moins 10, au moins 11, au moins 12, au moins 13, au moins 14, au moins 15, au moins 16, au moins 17, au moins 18, au moins 19, au moins 20, au moins 21, au moins 22, au moins 23, au moins 24, au moins 25, au moins 26, au moins 27, au moins 28, au moins 29, au moins 30, au moins 31, au moins 32, au moins 33, au moins 34, au moins 35, ou au moins 36 réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37 et on détermine, lors de l'étape c, l'expression d'au moins au moins 2, au moins 3, au moins 4, au moins 5, au moins 6, au moins 7, au moins 8, au moins 9, au moins 10, au moins 11, au moins 12, au moins 13, au moins 14, au moins 15, au moins 16, au moins 17, au moins 18, au moins 19, au moins 20, au moins 21, au moins 22, au moins 23, au moins 24, au moins 25, au moins 26, au moins 27, au moins 28, au moins 29, au moins 30, au moins 31, au moins 32, au moins 33, au moins 34, au moins 35, ou au moins 36 desdits gènes cibles.

Selon un autre mode préféré de réalisation, lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 19 réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant la SEQ ID

N°1 ; SEQ ID N°2; SEQ ID N°3; SEQ ID N°7; SEQ ID N°8; SEQ ID N°9; SEQ ID N°10; SEQ ID N°14; SEQ ID N°16; SEQ ID N°20; SEQ ID N°21; SEQ ID N°22; SEQ ID N°25; SEQ ID N°27; SEQ ID N°29; SEQ ID N°31; SEQ ID N°34; SEQ ID N°36 ou SEQ ID N°37 on détermine, lors de l'étape c) l'expression d'au moins 19 desdits gènes cibles.

Selon un autre mode préféré de réalisation, lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 2, au moins 3, au moins 4, au moins 5, au moins 6, au moins 7, au moins 8, au moins 9, au moins 10, au moins 11, au moins 12, au moins 13, au moins 14, au moins 15, au moins 16, au moins 17, au moins 18, ou au moins 19 réactifs spécifiques choisi parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant la SEQ ID N°1 ; SEQ ID N°2; SEQ ID N°3; SEQ ID N°7; SEQ ID N°8; SEQ ID N°9; SEQ ID N°10; SEQ ID N°14; SEQ ID N°16; SEQ ID N°20; SEQ ID N°21; SEQ ID N°22; SEQ ID N°25; SEQ ID N°27; SEQ ID N°29; SEQ ID N°31; SEQ ID N°34; SEQ ID N°36 ou SEQ ID N°37 on détermine, lors de l'étape c) l'expression d'au moins 2, au moins 3, au moins 4, au moins 5, au moins 6, au moins 7, au moins 8, au moins 9, au moins 10, au moins 11, au moins 12, au moins 13, au moins 14, au moins 15, au moins 16, au moins 17, au moins 18, ou au moins 19 desdits gènes cibles.

Les figures ci-jointes sont données à titre d'exemples explicatifs et n'ont aucun caractère limitatif. Elles permettront de mieux comprendre l'invention.

La figure 1 présente un dendogramme obtenu à partir de 23 échantillons de tumeurs issus de patients de bon pronostic (BP) ou de mauvais pronostic (MP), et l'utilisation d'un panel de 40 sondes permettant l'analyse de l'expression des 37 gènes présentés précédemment dans le tableau 1. On retrouve sur ce dendogramme 23 colonnes correspondant aux 23 échantillons de tumeurs, et 40 lignes correspondant aux 40 sondes utilisées pour l'analyse de l'expression des 37 gènes. Les échantillons de tumeurs, ainsi que les gènes ayant un profil d'expression comparable, mis en évidence par une corrélation de type Pearson, ont été placés côte à côte. Les échantillons de tumeurs ont été classés selon la méthode de moyenne non-pondérée (Spotfire Decision Site for Functional Genomics V7.1, manual) alors que les gènes

ont été classés selon la valeur moyenne d'expression obtenue dans l'ensemble des échantillons. Le niveau d'expression de chaque gène, calculé par le logiciel Microarray Suite (MAS5.0, Affymetrix) est représenté par différents niveaux de couleur. Ainsi, la couleur blanche correspond à un faible niveau d'expression, la
 5 couleur grise correspond à un niveau d'expression intermédiaire, alors que la couleur noire correspond à un fort niveau d'expression. La longueur des branches du dendrogramme est corrélée au profil d'expression et la ligne en pointillée qui divise le dendrogramme permet de distinguer deux groupes de patients : un premier groupe de patients de mauvais pronostic "MP" et un deuxième groupe de patients de bon
 10 pronostic "BP". Les six tumeurs "MP-test" et « BP-test » sont des tumeurs qui ont été analysées « en aveugle », c'est à dire sans connaître leur pronostic.

La figure 2 présente un dendrogramme obtenu à partir de 23 échantillons de tumeurs issus de patients de bon pronostic ou de mauvais pronostic, et l'analyse de l'expression de 19 gènes. Ce dendrogramme a été obtenu comparablement à ce qui est
 15 décrit pour la figure 1.

La figure 3 présente un dendrogramme obtenu à partir de 23 échantillons de tumeurs issus de patients de bon pronostic ou de mauvais pronostic, et l'analyse de l'expression de 16 gènes. Ce dendrogramme a été obtenu comparablement à ce qui est
 décrit pour la figure 1.

La figure 4 présente un dendrogramme obtenu à partir de 23 échantillons de tumeurs issus de patients de bon pronostic ou de mauvais pronostic, et l'analyse de l'expression de 12 gènes. Ce dendrogramme a été obtenu comparablement à ce qui est
 20 décrit pour la figure 1.

La figure 5 présente un dendrogramme obtenu à partir de 23 échantillons de tumeurs issus de patients de bon pronostic ou de mauvais pronostic, et l'analyse de l'expression de 9 gènes. Ce dendrogramme a été obtenu comparablement à ce qui est
 25 décrit pour la figure 1.

Les exemples suivants sont donnés à titre illustratif et n'ont aucun caractère
 30 limitatif. Ils permettront de mieux comprendre l'invention.

Exemple 1 : Recherche d'un profil d'expression pour le pronostic du neuroblastome

Caractéristiques des échantillons biologiques (tumeurs localisées ou ponctions de moelles osseuses) : 23 échantillons de neuroblastome, obtenus auprès du Centre Léon

5 Bérard (CLB) de Lyon, France, ont été utilisées dans cette étude. Ces échantillons de neuroblastome ont été prélevés préalablement à tout traitement thérapeutique. Chaque tumeur a été classée suivant la classification INSS (International Neuroblastoma Staging System; Brodeur et al ; (1993) *J. Clin. Oncol.* 11, 1466-77). On distinguait alors 12 tumeurs de stade 1/2, 4 tumeurs de stade 4s et 7 échantillons
10 de stade 4. (2 ponctions tumorales, 1 biopsie, 4 ponctions médullaires massivement envahies. L'analyse histochimique montrait dans les tumeurs localisées la présence d'environ 80% de cellules tumorales. L'analyse immunocytochimique montrait également dans les ponctions de moelle osseuse la présence d'environ 80% de
15 cellules tumorales. L'âge médian des patients au moment du diagnostic du neuroblastome était de 10 mois et demi, et 5 patients sont décédés au cours de la période de suivi médian de 75 mois. Les patients ayant décédé au cours de l'étude, et les patients présentant un neuroblastome de stade IV étaient qualifiés de patients de mauvais pronostic (MP), alors que les patients en vie, ayant développé un neuroblastome de stade 1, 2 et 4s étaient qualifiés de patients de bon pronostic (BP)
20 (qualification selon Brodeur, 2003, *Nat Rev Cancer*, 203-216). Cette analyse a ainsi été réalisée sur 8 patients MP et 15 patients BP.

Extraction du matériel biologique (ARN totaux) de l'échantillon biologique : les ARN totaux ont été extraits de chaque tumeur ou ponction de moelle osseuse selon un protocole bien connu de l'homme du métier (Voir notamment Ausubel et al
25 (1997), *Current protocols in Molecular Biology*, Volume 1, John Wiley and Sons, New York). Pour cela, chaque échantillon biologique a été homogénéisé dans 1 ml de Trizol (Invitrogen, Cergy Pointoise, France), et traité avec 300 µl de chloroforme afin d'éliminer tout contaminant protéique et lipophile. Les ARN totaux ont ensuite été précipités avec 750 µl d'isopropanol, lavés deux fois avec une solution à 80 % en
30 ethanol (vol/vol) et remis en solution dans de l'eau DEPC. Les ARN totaux ont

ensuite été purifiés sur colonne Qiagen RNeasy (Qiagen, Hilden, Germany) conformément aux instructions du fabricant, à l'exception de l'élution finale qui a été réalisée dans 200 µl d'eau RNase-free après 1 min d'incubation à 65°C. Préalablement à l'étape de transcription reverse, une étape de précipitation par de l'acétate d'ammonium (0,5 vol, 7.5M) et de l'éthanol (2,5 vol) a été réalisée pour garantir la purification des ARN totaux. La qualité des ARN totaux a été analysée par le bio analyseur AGILENT 2100 (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany). Les ARN totaux comprennent les ARN de transfert, les ARN messagers (ARNm) et les ARN ribosomaux.

10 Synthèse d'ADNc, obtention des ARNc et marquage des ARNc et quantification :

Afin d'analyser l'expression des gènes cibles selon l'invention, les ADN complémentaires (ADNc) des ARNm contenus dans les ARN totaux tels que purifiés ci dessus, ont été obtenus à partir de 10 µg d'ARN totaux par l'utilisation de 400 unités de l'enzyme de transcription reverse SuperScriptII (Invitrogen) et 100 pmol d'amorce poly-T contenant le promoteur de la T7 promotor (T7-oligo(dT)24-primer, Proligo, Paris, France). Les ADNc ainsi obtenus ont ensuite été extraits avec du phénol/chloroforme, et précipités tels que décrit précédemment par de l'acétate d'ammonium et de l'éthanol, et remis en solution dans 24 µl d'eau DEPC. Un volume de 20 µl de cette solution purifiée d'ADNc a fait l'objet ensuite d'une transcription *in vitro* par l'utilisation d'une ARN polymérase T7 qui reconnaît spécifiquement le promoteur de la T7 polymérase tel que mentionné ci dessus. Cette transcription permet d'obtenir l'ARNc de l'ADNc. Cette transcription a été réalisée par l'utilisation d'un kit Bioarray High Yield RNA Transcript Labeling Kit (Enzo Diagnostics, Farmingdale, NY), qui permet non seulement d'obtenir l'ARNc mais également l'incorporation de bases cytidine et uridine biotinylées lors de la synthèse de l'ARNc.

Les ARNc purifiés ont ensuite été quantifiés par spectrophotométrie, et la solution d'ARNc a été ajustée à une concentration de 1 µg/µl d'ARNc. L'étape de clivage de ces ARNc a ensuite été réalisée à 94°C pendant 35 min, par l'utilisation d'un tampon de fragmentation (40 mM de Tris acétate, pH 8,1, 100 mM d'acétate de potassium, 30 mM d'acétate de magnesium) afin de provoquer l'hydrolyse des ARNc et obtenir

des fragments de 35 à 200 bp. Le succès d'une telle fragmentation a été vérifié par une électrophorèse sur gel d'agarose 1,5%).

Mise en évidence d'un profil d'expression différentiel entre les patients BP et MP

L'expression d'environ 10 000 gènes a été analysée et comparée entre les patients BP et MP. Pour cela, 10 µg d'ARNc fragmentés issus de chaque échantillon ont été
5 ajoutés à un tampon d'hybridation (Affymetrix) et 200 µl de cette solution ont été mis en contact pendant 16 h à 45°C sur une puce d'expression (Human Genome U95Av2 GeneChip® (Affymetrix), qui comporte 12 625 groupes de sondes représentant environ 10 000 gènes selon le protocole d'Affymetrix tel que décrit sur
10 le site internet d'Affymetrix (voir notamment à l'adresse suivante http://www.affymetrix.com/support/downloads/manuals/expression_s2_manual.pdf). Afin d'enregistrer les meilleures performances d'hybridation et de lavage, des ARN qualifiés de « contrôle » biotinylés (bioB, bioC, bioD et cre) et des oligonucléotides (oligo B2) ont également été inclus dans le tampon d'hybridation. Après l'étape
15 d'hybridation, la solution d'ARNc biotinylée et hybridée sur la puce, a été révélée par l'utilisation d'une solution de streptavidine-phycoerythrine et le signal a été amplifié par l'utilisation d'anticorps anti-streptavidine. L'hybridation a été réalisée dans une étuve d'hybridation « GeneChip Hybridisation oven » (Affymetrix), et le protocole Euk GE-WS2 du protocole d'Affymetrix a été suivi. Les étapes de lavage et de
20 révélation ont été réalisées sur une station « Fluidics Station 400 » (Affymetrix). Chaque puce U95Av2 a ensuite été analysée sur un scanner Agilent G2500A GeneArray Scanner à une résolution de 3 microns afin de repérer les zones hybridées sur la puce. Ce scanner permet la détection du signal émis par les molécules fluorescentes après excitation par un laser argon en utilisant la technique du
25 microscope à épifluorescence. On obtient ainsi pour chaque position, un signal proportionnel à la quantité de ARNc fixés. Le signal a ensuite été analysé par le logiciel Microarray Suite 5.0 software (MAS5.0, Affymetrix). Afin de prévenir les variations obtenues par l'utilisation de différentes puces, il a été réalisé une approche de normalisation globale utilisant le logiciel MAS5.0
30 (Affymetrix), qui permet de convertir les données brutes obtenues pour chaque puce en un signal moyen d'une intensité de 500. Les résultats obtenus sur une puce

peuvent alors être comparés aux résultats obtenus sur une autre puce. Le logiciel MAS5.0 permettait aussi d'inclure un algorithme statistique pour considérer si un gène était exprimé ou non. Chaque gène représenté sur la puce U95Av2 était couvert par 16 à 20 couples de sondes de 25 oligonucléotides. Par couple de sondes, on entend une première sonde qui s'hybridait parfaitement (on parle alors de sondes PM ou perfect match) avec un des ARNc issus d'un gène cible, et une deuxième sonde, identique à la première sonde à l'exception d'un mésappariement (on parle alors de sonde MM ou mismatched) au centre de la sonde. Chaque sonde MM servait à estimer le bruit de fond correspondant à une hybridation entre deux fragments nucléotidiques de séquence non complémentaire. (Affymetrix technical note "Statistical Algorithms Reference Guide"; Lipshutz, et al (1999) Nat. Genet. 1 Suppl., 20-24). Deux tumeurs de stade IV présentant un faible pourcentage de gènes exprimés, du à un biais soit dans la qualité des ARNc soit dans l'étape d'hybridation, ont été exclues de l'analyse. Les 23 échantillons restant montraient une moyenne de 48 % de gènes exprimés.

L'analyse des données d'expression a été réalisée par le logiciel Microsoft Excel, le logiciel Spotfire Decision Site for Functionnal Genomics V7.1 (Spotfire AB, Gothenburg, Sweden), ainsi que le module PAM (Prediction Analysis in Microarrays) du logiciel de statistiques R (Ihaka & Gentleman (1996) Journal of Computational and Graphical Statistics 5, 299-314. ; Tibshirani, et al (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. 99, 6567-6572).

A partir des 12625 groupes de sondes, représentant environ 10 000 gènes, de la puce, les inventeurs ont sélectionné les gènes pertinents qui étaient corrélés à un mauvais pronostic du neuroblastome.

Pour cela, une première étape a consisté à exclure les gènes présentant un niveau d'expression comparable entre tous les groupes de patients [Tibshirani, et al Proc. Natl. Acad. Sci. 99, 6567-6572]. Les gènes non exprimés chez l'ensemble des patients ont également été exclus (logiciel MAS5.0). Enfin, certains gènes ont été exclus si la moyenne d'expression des 2 groupes (patients de bon pronostic et patient de mauvais pronostic) était inférieur à 500 ou si le rapport des moyennes

d'expression entre les patients de mauvais et de bon pronostics étaient compris entre 0,7 et 1,3.

L'expression des 1488 gènes restants a ensuite été analysée (algorithme PAM, Tibshirani, R., Hastie, T., Narasimhan, B. and Chu, G. (2002) Diagnosis of multiple cancer types by shrunken centroids of gene expression. Proc. Natl. Acad. Sci. 99, 6567-6572).

Résultats obtenus: Dans un premier temps, 37 gènes permettant de différencier les patients de bon et de mauvais pronostic ont été identifiés. L'augmentation ou la diminution d'expression de chacun de ces gènes, observée chez les patients de mauvais pronostic par rapport aux patients de bons pronostics est indiquée dans le tableau 2.

15

20

25

Tableau 2 - liste des 37 gènes exprimés différemment dans les neuroblastomes patients BP et MP

SEQ ID N°	Description de la séquence	N° Genbank	Expression MP vs BP
1	Flap structure-specific endonuclease 1	NM 004111	augmentée
2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2C	NM 007019	augmentée
3	Insulin-like growth factor binding protein 7(MAC25)	NM 001553	diminuée
4	Collagen type I, alpha 2 chain	NM 000089	diminuée
5	Nucleolin	NM 005381	augmentée
6	Interleukin enhancer binding factor 3	NM 004516	augmentée
7	cDNA clone FLJ30781 fis	AK055343	diminuée
8	TIF1beta zinc finger protein	X97548	augmentée
9	Likely ortholog of mouse tumor differentially expressed 1 TDE1L	NM 020755	diminuée
10	DKFZp434D1112_s1 434 (synonym: htes3) cDNA clone DKFZp434D1112 3'	AL039831	diminuée
11	N-MYC proto-oncogene	NM 005378	augmentée
12	Small nuclear ribonucleoprotein D2 polypeptide 16.5kDa	NM 004597	augmentée
13	DNA replication licensing factor MCM2	NM 004526	augmentée
14	RuvB-like DNA helicase TIP49b	NM 006666	augmentée
15	Immediate early protein ETR101	NM 004907	augmentée
16	RNA binding protein S1, serine-rich domain	NM 006711	augmentée
17	Ornithine decarboxylase 1	NM 002539	augmentée
18	Activity-related cytoskeleton-asso. protein (KIAA0278)	NM 015193	augmentée
19	Secretogranin II (chromogranin C)	NM 003469	diminuée
20	Structure specific recognition protein 1	NM 003146	augmentée
21	Collagen type VI, alpha 3 chain	NM 004369	diminuée
22	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1	NM 003091	augmentée
23	Acidic nuclear phosphoprotein 32 family, member B	NM 006401	augmentée
24	Non-POU domain containing, octamer-binding	NM 007363	augmentée
25	Peripheral myelin protein 22	NM 000304	diminuée
26	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide E	NM 003094	augmentée
27	Putative L-type neutral amino acid transporter (KIAA0436)	AB007896	diminuée
28	Fibrillarin	NM 001436	augmentée
29	Tripartite motif-containing 2	NM 015271	diminuée
30	DNA replication licensing factor MCM6	NM 005915	augmentée
31	Polypyrimidine tract binding protein 1	NM 002819	augmentée
32	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A	NM 004596	augmentée
33	Creatine kinase, brain	NM 001823	augmentée
34	Erythrocyte membrane protein band 4.1 like3	NM 012307	diminuée
35	Hypothetical protein MGC3077	NM 024051	augmentée
36	Tissue alpha-L-fucosidase 1	NM 000147	diminuée
37	Secreted protein acidic and rich in cysteine	NM 003118	diminuée

Ces résultats ont également été validés par l'utilisation d'une autre technique de biologie moléculaire dans laquelle l'analyse de l'expression de gènes tel que présentés dans le tableau 2 a été réalisée par RT-PCR.

5 Pour cela, une réaction de reverse transcription (RT) a été réalisée à partir d'1 µg d'ARN total tel qu'obtenu précédemment (kit Amersham, First strand cDNA synthesis kit). La transcription reverse a été effectuée pendant 1 h à 37°C. Chaque solution de cDNA a été diluée 6 fois avant la réalisation de la PCR.

L'expression des ARNm de gènes du tableau 2 (Peripheral myelin protein ou PMP22
10 (SEQ ID N°25); Insulin-like growth factor binding protein ou IGFBP7 (SEQ ID N°3; SPARC (SEQ ID N°37); EPB41L3 (SEQ ID N°34)) a ensuite été analysé par PCR (polymerase chain réaction) et l'utilisation d'amorces d'amplification spécifiques (amplification du gène PMP22 : brin sens : 5'-AGGGAGGAAG
GGAACACAGA-3' (SEQ ID N°38); brin antisens : 5'-TTAAGGCTCA
15 ACACGAGGCT-3' (SEQ ID N°39); gène IGFBP7 : brin sens : 5'-CTTGAGCTGT
GAGGTCATCG-3' (SEQ ID N°40); brin antisens : 5'-TATAGCTCGG
CACCTTCACC-3' (SEQ ID N°41); gène SPARC : brin sens : 5'-CTGCCTGCCA
CTGAGGGTTCC-3' (SEQ ID N°42); brin antisens : 5'-TCCAGGCAGA
ACAACAAACC ATCC-3' (SEQ ID N°43); gène EPB41L3 : brin sens : 5'-
20 ACCACCACCA CTACCCACAT-3' (SEQ ID N°44); brin antisens : 5'-
TGGTTTTCTT AACGGTTTGC-3' (SEQ ID N°45); gène beta actine : brin sens : 5'-
TGTTGGCGTA CAGGTCTTTG C-3' (SEQ ID N°46); brin antisens : 5'-
GCTACGAGCT GCCTGACGG-3' (SEQ ID N°47). L'expression du gène codant la
β-actine a été utilisée comme contrôle. Trente cycles de PCR sont ensuite été réalisé
25 en présence des différentes amorces d'amplification (0,2µM); de dNTPs (0,15mM, Euromedex) et d'enzyme polymérase (Taq Polymerase ; 0,027U/µl; Perkin Elmer) (dénaturation 30'' à 94 °C, hybridation 1' à 60 °C ; polymérisation 1' à 72 °C).

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3 ci dessous, qui montre la
corrélation existant entre les résultats obtenues par l'utilisation d'une biopuce et ceux
30 obtenues par RT-PCR.

	Patients BP		Patients MP		p
	Résultats biopuce	Résultats RT PCR	Résultats biopuce	Résultats RT PCR	
SEQ ID N°37 : SPARC	3498	2,2	709	0,87	0,04
SEQ ID N°3 IGFBP7	4112	3,7	691	1,87	0,003
SEQ ID N° 34 EPB41L3	6041	4,2	986	1,5	0,001
SEQ ID N°25 PMP22	9051	3,8	2282	2,75	0,003

Tableau 3

Les résultats de RT-PCR, obtenus à partir de 15 patients BP et 8 patients MP, sont exprimés par le rapport de quantification relative entre les ARNm du gène cible et les ARNm du gène β -actine qui servait de contrôle. Les résultats sont exprimés par la moyenne des rapports obtenus pour chacun des groupes de patients. La corrélation des résultats obtenus d'une part avec la biopuce et d'autre part avec la technique en RT-PCR a été établie grâce au test de corrélation du Tau-B de Kendall. Les patients MP présentaient un niveau d'expression diminuée pour les gènes SPARC , IGFBP7 , EPB41L3, et PMP22, confirmant les résultats présentés dans le tableau 2.

Les inventeurs ont également étudié l'expression simultanée des 37 gènes du tableau 2 pour obtenir un profil d'expression. Les résultats sont présentés dans la figure 1. On observe sur ce dendrogramme deux groupes ayant deux profils d'expression différents : un premier groupe permettant de classer les patients de bon pronostic (BP) et un deuxième groupe permettant de classer les patients de mauvais pronostic (MP).

Dans l'objectif de valider le pouvoir de discrimination du profil d'expression de ces 37 gènes, 6 tumeurs supplémentaires de patients « test » ont été analysées sans connaissance préalable de leur pronostic, et classées comme étant de bon pronostic « BP-test » ou de mauvais pronostic « MP-test » en fonction de l'analyse de leur profil d'expression. Leur bon classement a été vérifié ensuite selon leurs propriétés cliniques : tous les échantillons « tests » analysés en aveugle par l'analyse de

l'expression de 37 gènes avaient été correctement classés dans le groupe de patients de mauvais pronostic « test-MP » ou dans le groupe de patients de bon pronostic « test-BP ». Ceci confirme que l'analyse de l'expression de ces 37 gènes est un bon outil pour le pronostic du neuroblastome.

5 A titre indicatif, l'oncogène N-MYC a également été utilisée comme outil de pronostic. L'utilisation de ce gène mettait en évidence 5 patients de mauvais pronostic (MP). Toutefois, 3 patients étaient également de mauvais pronostic alors qu'aucune augmentation de l'expression de l'oncogène N-MYC n'ait été observée, suggérant que l'analyse unique de ce gène n'est pas suffisant pour le pronostic du
10 neuroblastome.

Les inventeurs ont également défini des panels de gènes plus restreint permettant également de discriminer les patients de bon et de mauvais pronostic.

Un premier panel comportait 19 gènes qui sont présentés dans le tableau 4. Les
15 résultats sont exprimés par le ratio obtenu entre l'expression moyenne du gène chez des patients MP et l'expression du gène chez des patients BP (ratio MP / BP).

Tableau 4 - liste des 19 gènes exprimés différemment dans les neuroblastomes de patients BP et MP

SEQ ID N° .	Description de la séquence	N° Genbank	Ratio MP/BP
1	Flap structure-specific endonuclease 1 (FEN1)	NM_004111	2,7
2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2C (UBE2C)	NM_007019	2,9
3	Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7)	NM_001553	0,2
7	cDNA FLJ30781 fis, clone FEBRA2000874	AK055343	0,3
8	TIF1beta zinc finger protein	X97548	1,8
9	Likely ortholog of mouse tumor differentially expressed 1, like (TDE1L)	NM_020755	0,5
10	DKFZp434D1112_s1 434 (synonym: htes3) cDNA clone DKFZp434D1112 3'	AL039831	0,4
14	RuvB-like 2 (E. coli)(RUVBL2)	NM_006666	2,1
16	RNA binding protein S1, serine-rich domain (RNPS1), transcript variant 1	NM_006711	1,6
20	Structure specific recognition protein 1 (SSRP1)	NM_003146	2,0
21	Collagen, type VI, alpha 3 (COL6A3), transcript variant 1	NM_004369	0,2
22	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1 (SNRPB)	NM_003091	1,7
25	Peripheral myelin protein 22 (PMP22), transcript variant 1	NM_000304	0,3
27	KIAA0436 mRNA, partial cds	AB007896	0,5
29	Tripartite motif-containing 2 (TRIM2)	NM_015271	0,4
31	Polypyrimidine tract binding protein 1 (PTBP1), transcript variant 1	NM_002819	2,1
34	Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 3	NM_012307	0,2
36	Fucosidase, alpha-L- 1, tissue (FUCA1)	NM_000147	0,2
37	Secreted protein, acidic, cysteine-rich (osteonectin) (SPARC)	NM_003118	0,2

Les inventeurs ont également étudié l'expression simultanée de ces 19 gènes pour obtenir un profil d'expression. Les résultats sont présentés dans la figure 2. On observe sur ce dendrogramme deux groupes ayant deux profils d'expression différents : un premier groupe permettant de classer les patients de bon pronostic (BP) et un deuxième groupe permettant de classer les patients de mauvais pronostic (MP).

Dans l'objectif de valider le pouvoir de discrimination de ces 19 gènes, 6 tumeurs de patients « test » ont été analysées sans connaissance préalable de leur pronostic. Ainsi, les six tumeurs "MP-test" et « BP-test » présentées dans la figure 3 sont des tumeurs qui ont été analysés « en aveugle ». Leur bon classement a été vérifié selon

leur propriété clinique : tous les patients « MP-test » classés en fonction de leur profil d'expression comme patients de mauvais pronostic s'avéraient être des patients de mauvais pronostic et tous les patients « BP-test » classés en fonction de leur profil d'expression comme patients de bon pronostics s'avéraient être des patients de bon pronostic.

D'une façon comparable, un deuxième panel comportait 16 gènes tels que présentés dans le tableau 5.

Tableau 5 - liste des 16 gènes exprimés différemment dans les neuroblastomes de patients BP et MP

SEQ ID N°	Description de la séquence	N° Genbank
1	Flap structure-specific endonuclease 1 (FEN1)	NM_004111
2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2C (UBE2C)	NM_007019
3	Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7)	NM_001553
7	cDNA FLJ30781 fis, clone FEBRA2000874	AK055343
8	TIF1beta zinc finger protein	X97548
9	Likely ortholog of mouse tumor differentially expressed 1, like (TDE1L)	NM_020755
10	DKFZp434D1112_s1 434 (synonym: htes3) cDNA clone DKFZp434D1112 3'	AL039831
20	Structure specific recognition protein 1 (SSRP1)	NM_003146
21	Collagen, type VI, alpha 3 (COL6A3), transcript variant 1	NM_004369
22	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1 (SNRPB)	NM_003091
25	Peripheral myelin protein 22 (PMP22), transcript variant 1	NM_000304
29	Tripartite motif-containing 2 (TRIM2)	NM_015271
31	Polypyrimidine tract binding protein 1 (PTBP1), transcript variant 1	NM_002819
34	Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 3 (EPB41L3)	NM_012307
36	Fucosidase, alpha-L- 1, tissue (FUCA1)	NM_000147
37	Secreted protein, acidic, cysteine-rich (osteonectin) (SPARC)	NM_003118

Les inventeurs ont également étudié l'expression simultanée de ces 16 gènes pour obtenir un profil d'expression. Les résultats sont présentés dans la figure 3. On observe sur ce dendrogramme deux groupes ayant deux profils d'expression différents : un premier groupe permettant de classer les patients de bon pronostic (BP) et un deuxième groupe permettant de classer les patients de mauvais pronostic (MP).

Un troisième panel comportait 12 gènes tels que présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 - liste des 12 gènes exprimés différenciellement dans les neuroblastomes de patients BP et MP

SEQ ID N°	Description de la séquence	N° Genbank
2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2C (UBE2C)	NM_007019
3	Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7)	NM_001553
7	cDNA FLJ30781 fis, clone FEBRA2000874	AK055343
8	TIF1beta zinc finger protein	X97548
10	DKFZp434D1112_s1 434 (synonym: htes3) cDNA clone DKFZp434D1112 3'	AL039831
20	Structure specific recognition protein 1 (SSRP1)	NM_003146
22	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1 (SNRPB)	NM_003091
25	Peripheral myelin protein 22 (PMP22), transcript variant 1	NM_000304
29	Tripartite motif-containing 2 (TRIM2)	NM_015271
31	Polypyrimidine tract binding protein 1 (PTBP1), transcript variant 1	NM_002819
34	Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 3 (EPB41L3)	NM_012307
37	Secreted protein, acidic, cysteine-rich (osteonectin) (SPARC)	NM_003118

- 5 Les inventeurs ont également étudié l'expression simultanée de ces 12 gènes pour obtenir un profil d'expression. Les résultats sont présentés dans la figure 4. On observe sur ce dendrogramme deux groupes ayant deux profils d'expression différents : un premier groupe permettant de classer les patients de bon pronostic (BP) et un deuxième groupe permettant de classer les patients de mauvais pronostic (MP).

10

Un quatrième panel comportait 9 gènes tels que présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 - liste des 9 gènes exprimés différenciellement dans les neuroblastomes de patients BP et MP

SEQ ID N°	Description de la séquence	N° Genbank
2	Ubiquitin-conjugating enzyme E2C (UBE2C)	NM_007019
3	Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7)	NM_001553
7	cDNA FLJ30781 fis, clone FEBRA2000874	AK055343
8	TIF1beta zinc finger protein	X97548
10	DKFZp434D1112_s1 434 (synonym: htes3) cDNA clone DKFZp434D1112 3'	AL039831
22	Small nuclear ribonucleoprotein polypeptides B and B1	NM_003091
25	Peripheral myelin protein 22 (PMP22), transcript variant 1	NM_000304

29	Tripartite motif-containing 2 (TRIM2)	NM_015271
34	Erythrocyte membrane protein band 4.1-like 3 (EPB41L3)	NM_012307

Les inventeurs ont également étudié l'expression simultanée de ces 9 gènes pour obtenir un profil d'expression. Les résultats sont présentés dans la figure 5. On observe sur ce dendrogramme deux groupes ayant deux profils d'expression différents : un premier groupe permettant de classer les patients de bon pronostic (BP) et un deuxième groupe permettant de classer les patients de mauvais pronostic (MP).

Le pouvoir de discrimination de tous ces panels de gènes a été validé avec des tumeurs « tests » tels que décrit précédemment : tous les patients « MP-test » classés en fonction de leur profil d'expression comme patients de mauvais pronostic s'avéraient être des patients de mauvais pronostic et tous les patients « BP-test » classés en fonction de leur profil d'expression comme patients de bon pronostics s'avéraient être des patients de bon pronostic.

Ces résultats démontrent que le pronostic d'un neuroblastome peut être déterminé par l'analyse de l'expression de tout ou partie des 37 gènes de séquence SEQ ID N°1 à 37.

REVENDICATIONS

1. Procédé pour le pronostic du neuroblastome chez un patient atteint du neuroblastome caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :
 - 5 a. on extrait du matériel biologique d'un échantillon biologique prélevé chez le patient,
 - b. on met en contact le matériel biologique avec au moins un réactif spécifique choisi parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37,
10 étant entendu que lorsque que le gène cible présente une séquence nucléique ayant l'une des SEQ ID N°11, 17 ou 37, on met en contact le matériel biologique avec au moins deux réactifs spécifiques choisis parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37,
 - 15 c. on détermine l'expression d'au moins un desdits gènes cibles, étant entendu que lorsque que le gène cible présente une séquence nucléique ayant l'une des SEQ ID N°11, 17 ou 37, on détermine l'expression d'au moins deux desdit gènes cibles.
- 20 2. Procédé pour le pronostic du neuroblastome selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'échantillon biologique prélevé chez le patient est un échantillon tissulaire.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que le matériel
25 biologique extrait lors de l'étape a) comprend des acides nucléiques.
4. Procédé selon la revendication 3 caractérisé en ce que le au moins un réactif spécifique de l'étape b) comprend au moins une sonde d'hybridation
- 30 5. Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que la au moins une sonde d'hybridation est immobilisée sur un support.



- 6.. Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que le support est une biopuce.
- 5 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 37 réactifs spécifiques choisi parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles présentant une séquence nucléique ayant l'une quelconque des SEQ ID N° 1 à 37 et on détermine, lors de l'étape c, l'expression d'au moins 37 desdits gènes
10 cibles.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 caractérisé en ce que lors de l'étape b) on met en contact le matériel biologique avec au moins 19 réactifs spécifiques choisi parmi les réactifs spécifiques des gènes cibles
15 présentant une séquence nucléique ayant la SEQ ID N°1 ; SEQ ID N°2; SEQ ID N°3; SEQ ID N°7; SEQ ID N°8; SEQ ID N°9; SEQ ID N°10; SEQ ID N°14; SEQ ID N°16; SEQ ID N°20; SEQ ID N°21; SEQ ID N°22; SEQ ID N°25; SEQ ID N°27; SEQ ID N°29; SEQ ID N°31; SEQ ID N°34; SEQ ID N°36 ou SEQ ID N°37 on détermine, lors de l'étape c) l'expression d'au
20 moins 19 desdits gènes cibles.

Figure 1

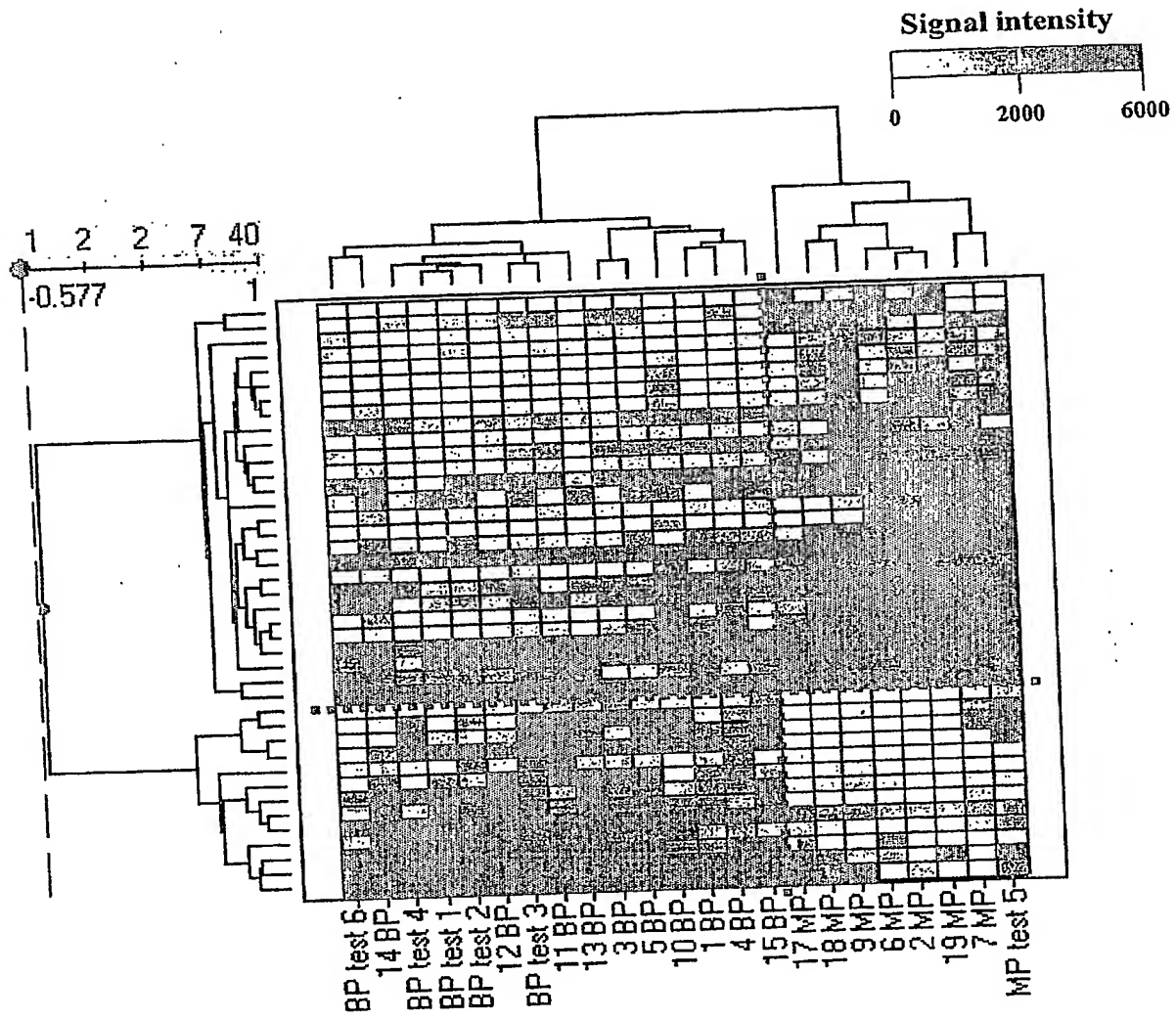


Figure 2

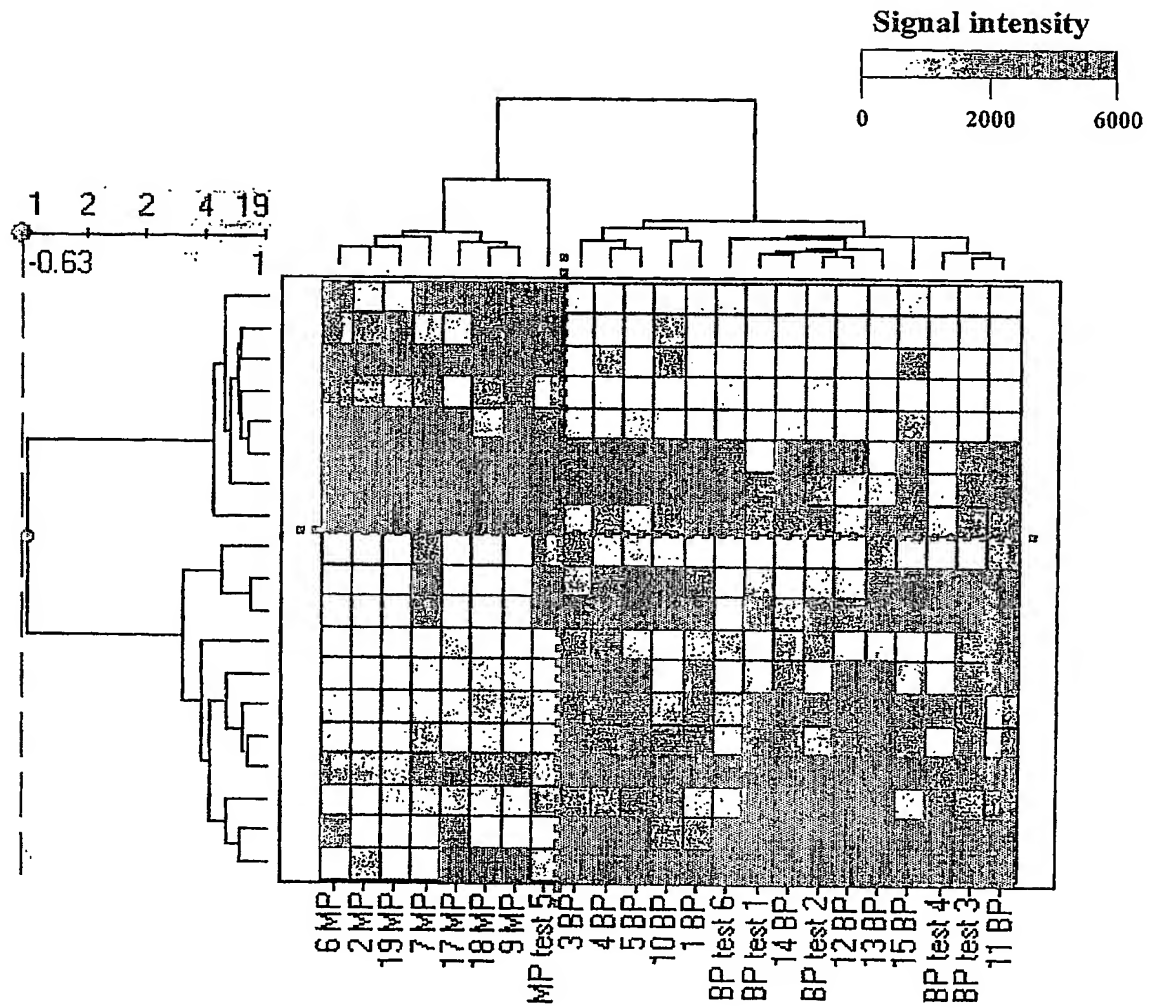


Figure 3

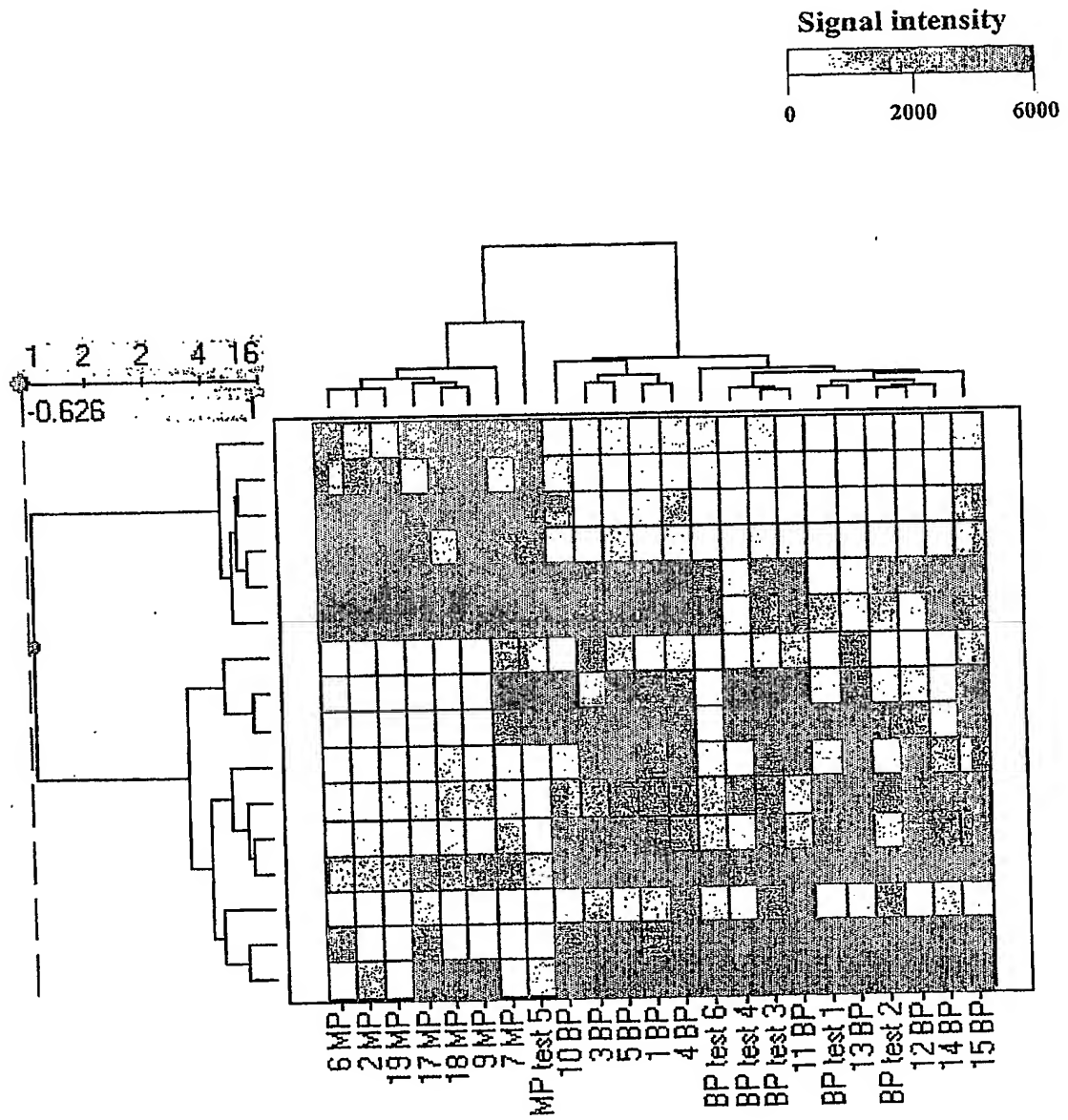


Figure 4

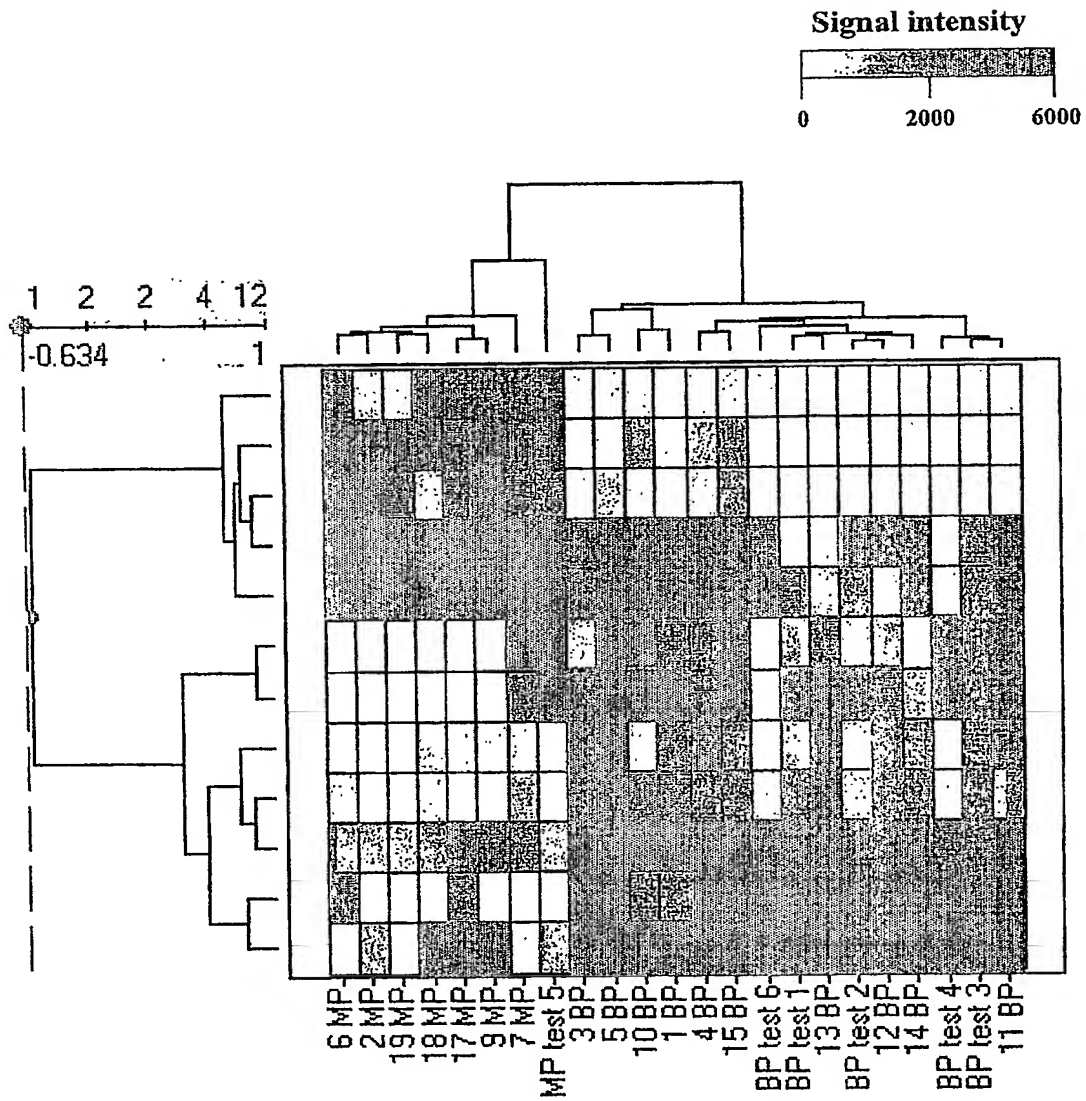
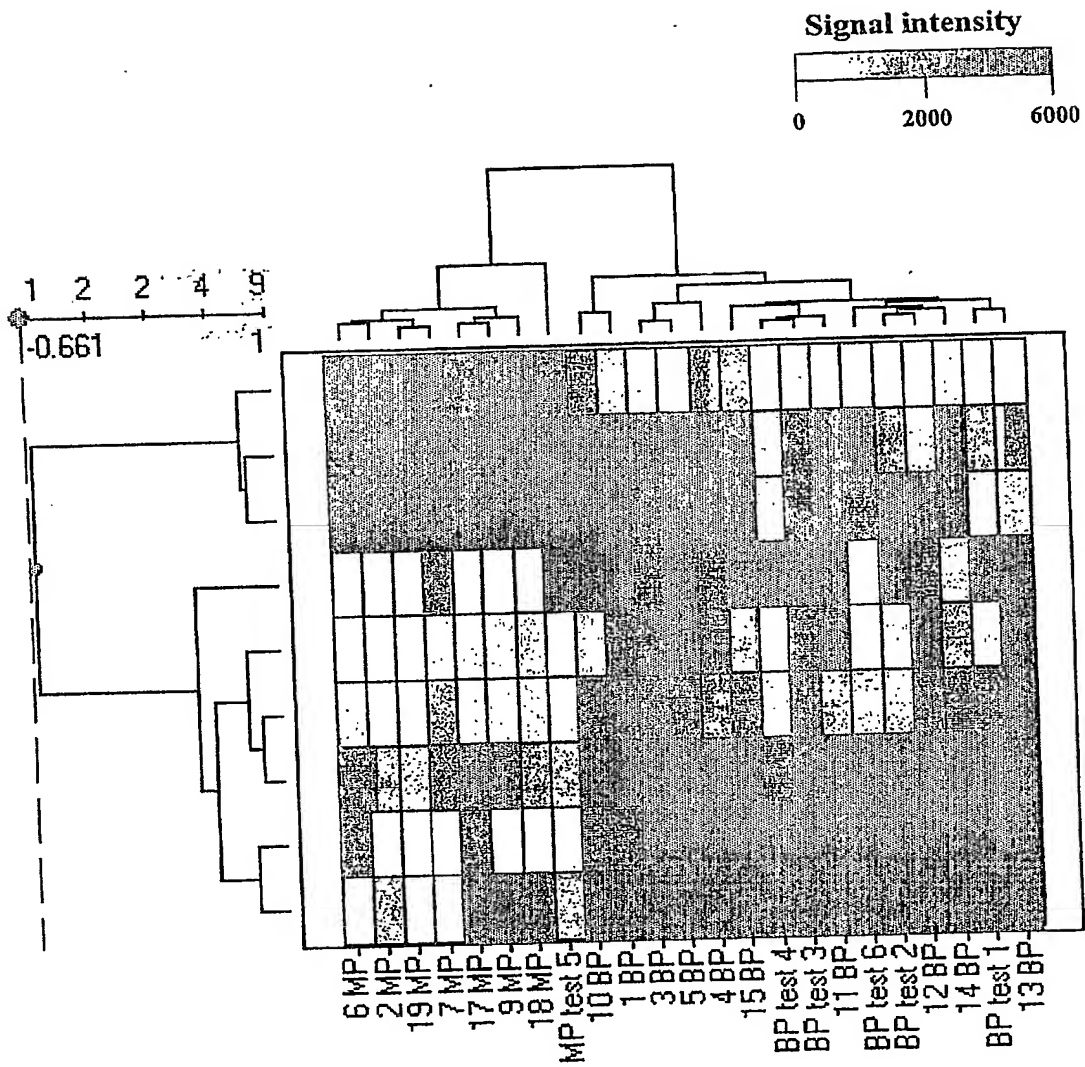


Figure 5



SEQUENCE LISTING

<110> BIOMERIEUX SA / CENTRE LEON BERARD

<120> Procédé pour le pronostic du neuroblastome

<130> Unknown

<160> 47

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 2265

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

agtcctgcga tttcgggtgt agagggagca ggggcctgcg gggacctggt gtgggtggag      60
tggggacaag cgggtggagaa gggtagcca gggtcgctga gagactctgt tctccctgga      120
gggactgggt gccatgagag cagccgtctg aggggacgca gcctgcacta cgcgccccaa      180
gaggctgtgc gtggcgagca ggtcacgtga cgggagcgcg ggctttggaa ggcggctgaa      240
cgtcaggcca cccgccgcta agctgagaag ggagagcgag cttaggaccg cctgcccggg      300
gcaaccccca accaagcttt agccgccgag gccgcgtgtc ccaaaggcca gtcatccctc      360
ctctgtgttg ccatgggaat tcaaggcctg gccaaactaa ttgctgatgt ggccccagct      420
gccatccggg agaatgacat caagagctac tttggccgta aggtggccat tgatgcctct      480
atgagcattt atcagttcct gattgctgtt cgccaggggt gggatgtgct gcagaatgag      540
gaggggtgaga ccaccagcca cctgatgggc atgttctacc gcaccattcg catgatggag      600
aacggcatca agcccgtgta tgtctttgat ggcaagccgc cacagctcaa gtcaggcgag      660
ctggccaaac gcagtgageg gcgggctgag gcagagaagc agctgcagca ggctcaggct      720
gctggggccg agcaggaggt ggaaaaattc actaagcggc tggatgaagg cactaagcag      780
cacaatgatg agtgcaaaca tctgctgagc ctcatgggca tcccttatct tgatgcaccc      840
agtgaggcag aggccagctg tgctgccctg gtgaaggctg gcaaagtcta tgctgcccgt      900
accgaggaca tggactgcct caccttcggc agccctgtgc taatgcgaca cctgactgcc      960
agtgaagcca aaaagctgcc aatccaggaa ttccacctga gccggattct gcaggagctg     1020
ggcctgaacc aggaacagtt tgtggatctg tgcacccctg taggcagtga ctactgtgag     1080
agtatccggg gtattggggc caagcgggct gtggacctca tocagaagca caagagcatc     1140
gaggagatcg tgcggcgact tgaccccaac aagtaccctg tgccagaaaa ttggctccac     1200
aaggaggctc accagctctt cttggaacct gaggtgctgg acccagagtc tgtggagctg     1260
aagtggagcg agccaaatga agaagagctg atcaagttca tgtgtggtga aaagcagttc     1320

```

```

tctgaggagc gaatccgcag tgggggtcaag aggctgagta agagccgccca aggcagcacc 1380
cagggccgcc tggatgattt cttcaaggtg accgggtcac tctcttcagc taagcgcaag 1440
gagccagaac ccaagggatc cactaagaag aaggcaaaga ctgggggcagc agggaagttt 1500
aaaaggggaa aataaatgtg tttccccatt atacctcctt caccacagaa tatttgccgt 1560
cttgtagcct taagagctac agctagagaa accttcacgg ggtggagaga ggattctaag 1620
gcttttctag cgtgaccctt ttcagtagtg ctagtccctt ttttacttga tcttaatggc 1680
aagaaggcca cagaggtact tttccttttt tagctcagga aaatatgtca ggctcaaacc 1740
acttctcagg cagtttaatg gacactaagt ccattgttac atgaaagtga tagatagcaa 1800
caagttttgg agaagagaga gggagataaa aggggggagac aaaagatgta cagaaatgat 1860
ttcctggctg gccaaactggg ggccagtggg aggtgatggg ggacctagac tgtgcttttc 1920
tgtcttgctc agccttgacc caccttgaga gagagccacc aggaaggcgc atcttagcag 1980
atgggaggaa ctgctgagag aagatgggca gaaagctgga gccctggag ttggctgtgt 2040
ctgtgtttgt gactgattac tggctgtgtc ttgggtgggc agaaactcga acttgctatg 2100
taatttgctg ctagttattc agaggagtaa gatgggtgatg ttcacctggc aatcagctga 2160
gttgagactt tggaataaga cactggtttt catgcgctgt ttttgtttta aagttatgaa 2220
gaaaaaagtc aataaaattc taaaagttaa aaaaaaaaaa aaaaa 2265

```

```

<210> 2
<211> 783
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 2
ggcacgagcg agttcctgtc tctctgccaa cgccgcccg atggcttccc aaaacgcgca 60
cccagccgcc actagcgtcg ccgccgcccg taaaggagct gagccgagcg ggggcgcgcg 120
ccgggggtccg gtgggcaaaa ggctacagca ggagctgatg accctcatga tgtctggcga 180
taaagggatt tctgccttcc ctgaatcaga caaccttttc aaatgggtag ggaccatcca 240
tgagcagct ggaacagtat atgaagacct gaggtataag ctctcgctag agttccccag 300
tggtaccct tacaatgcgc ccacagtga gttcctcacg ccctgctatc accccaacgt 360
ggacaccag ggtaacatat gcctggacat cctgaaggaa aagtggctctg ccctgtatga 420
tgtcaggacc attctgctct ccatccagag cttcttagga gaaccaaca ttgatagtcc 480
cttgaacaca catgctgccg agctctggaa aaaccccaca gcttttaaga agtacctgca 540
agaaacctac tcaaagcagg tcaccagcca ggagccctga ccagggctgc ccagcctgtc 600
cttgtgtcgt ctttttaatt tttccttaga tggctctgtc tttttgtgat ttctgtatag 660

```

```

gactctttat cttgagctgt ggtatttttg ttttgttttt gtctttttaa ttaagcctcg 720
gttgagccct tgtatattaa ataatgcat tttgtcctt ttttaaaaaa aaaaaaaaaa 780
aaa 783

```

```

<210> 3
<211> 1124
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 3
gccgctgcc a ccgcaccccg ccatggagcg gccgtcgctg cgcgcacctgc tctcggcgcg 60
cgctggggctg ctgctcctgc tctgccccct ctctcttctc tctctctcgg acacctgcgg 120
cccctgcgag ccggcctcct gccgcacctc gcccccgctg ggctgcctgc tgggcgagac 180
ccgcgacgcg tgcggctgct gccctatgtg cgcgcgcggc gagggcgagc cgtgcggggg 240
tggcgggcgcc ggcaggggggt actgcgcgcc gggcatggag tgcgtgaaga gccgcaagag 300
gcggaaggggt aaagccgggg cagcagccgg cgggtccgggt gtaagcggcg tgtgcgtgtg 360
caagagccgc tacccgggtgt gcggcagcga cggcaccacc tacccgagcg gctgccagct 420
gcgcgccgcc agccagaggg ccgagagccg cggggagaag gccatcacc aggtcagcaa 480
gggcacctgc gagcaagggt cttccatagt gacgcccccc aaggacatct ggaatgtcac 540
tggtgcccag gtgtacttga gctgtgaggt catcggaatc ccgacacctg tctcatctg 600
gaacaaggta aaaaggggtc actatggagt tcaaaggaca gaactcctgc ctggtgaccg 660
ggacaacctg gccattcaga cccgggggtg cccagaaaag catgaagtaa ctggctgggt 720
gctggtatct cctctaagta aggaagatgc tggagaatat gagtgccatg catccaattc 780
ccaaggacag gcttcagcat cagcaaaaat tacagtgggt gatgccttac atgaaatacc 840
agtgaaaaaa ggtgaagggt ccgagctata aacctccaga atattattag tctgcatggt 900
taaaagtagt catggataac tacattacct gttcttgctt aataagtttc ttttaatcca 960
atccactaac actttagtta tattcactgg ttttacacag agaaatacaa aataaagatc 1020
acacatcaag actatctaca aaaatttatt atatatttac agaagaaaag catgcatatc 1080
attaaacaaa taaaatactt tttatcacaa aaaaaaaaaa aaaa 1124

```

```

<210> 4
<211> 5084
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 4
agcaccacgg cagcaggagg tttcggttaa gttggaggta ctggccacga ctgcatgccc 60

```

gcgcccccca ggtgatacct ccgcccgtga cccaggggct ctgcgacaca aggagtctgc	120
atgtctaagt gctagacatg ctcagctttg tggatacgcg gactttgttg ctgcttgacg	180
taaccttatg cctagcaaca tgccaatctt tacaagagga aactgtaaga aaggggccag	240
ccggagatag aggaccacgt ggagaaaggg gtccaccagg cccccaggc agagatggtg	300
aagatgggcc cacaggccct cctgggtccac ctgggtcctc tggccccctt ggtctcggtg	360
ggaactttgc tgctcagtat gatggaaaag gagttggact tggccctgga ccaatgggct	420
taatgggacc tagaggccca cctgggtgcag ctggagcccc aggcctcaa ggtttccaag	480
gacctgctgg tgagcctggg gaacctgggc aaactgggcc tgcagggtgt cgtgggtccag	540
ctggccctcc tggcaaggct ggtgaagatg gtcaccctgg aaaaccogga cgacctggtg	600
agagaggagt tgttggacca cagggtgctc gtggtttccc tggaactcct ggacttcctg	660
gcttcaaagg cattagggga cacaatgggc tggatggatt gaaggacag cccgggtgctc	720
ctggtgtgaa gggtgaaact ggtgcccctg gtgaaaatgg aactccaggc caaacaggag	780
cccgtgggct tcctgggtgag agaggacgtg ttgggtgccc tggcccagct ggtgcccgtg	840
gcagtgatgg aagtgtgggt cccgtgggtc ctgctgggtc cattgggtct gctggccctc	900
caggcttccc aggtgcccct ggcccgaagg gtgaaattgg agctgttggc aacgctgggc	960
ctgctgggtc cgccgggtcc cgtgggtgaag tgggtcttcc aggcctctcc ggccccgttg	1020
gacctcctgg taatcctgga gcaaaccggc ttactgggtg caagggtgct gctggccttc	1080
ccggcggtgc tgggggtccc ggccctccctg gaccccgagg tattcctggc cctgttgggtg	1140
ctgccgggtg tactgggtgc agaggacttg ttgggtgagc tgggtccagct ggctccaaag	1200
gagagagcgg taacaagggt gagcccggtc ctgctggggc ccaagggtcct cctgggtccca	1260
gtggtgaaga aggaaagaga ggccctaata gggaaagctgg atctgccggc cctccaggac	1320
ctcctgggct gagaggtagt cctgggtctc gtgggtcttcc tggagctgat ggcagagctg	1380
gcgtcatggg ccctcctggg agtcgtgggt caagtggccc tgctggagtc cgaggaccta	1440
atggagatgc tgggtgcctt ggggagcctg gtctcatggg acccagaggc cttcctgggt	1500
cccctggaaa tctcggcccc gctggaaaag aaggctcctg cggcctccct ggcacgcacg	1560
gcaggcctgg cccaattggc ccagctggag caagaggaga gcctggcaac attggattcc	1620
ctggacccaa agggccact ggtgatcctg gcaaaaacgg tgataaaggc catgctgggc	1680
ttgctgggtg tgggggtgct ccaggctcct atggaaacaa tgggtgctcag ggacctcctg	1740
gaccacaggg tgttcaaggg ggaaaagggt aacagggtcc cgctgggtcct ccaggcttcc	1800
agggctctgc tggccccctc ggtcccgtg gtgaagttgg caaacaggga gaaaggggtc	1860
tccatgggtg gtttgggtct cctgggtcct ctgggtccaag aggggaacgc ggtccccag	1920

gtgagagtgg	tgctgccggt	cctactggtc	ctattggaag	ccgaggtect	tctggacccc	1980
cagggcctga	tggāaacāag	ggtgaacctg	gtgtggttgg	tgctgtgggc	actgctggtc	2040
catctgggtcc	tagtggactc	ccaggagaga	gggtgctgc	tggcatacct	ggaggcaagg	2100
gagaaaaggg	tgaacctggt	ctcagagggtg	aaattggtaa	ccctggcaga	gatggtgctc	2160
gtggtgctca	tgggtgctgta	ggtgcccctg	gtcctgctgg	agccacaggt	gaccggggcg	2220
aagctggggc	tgctgggtcct	gctgggtcctg	ctgggtcctcg	gggaagccct	ggtgaacctg	2280
gcgaggtcgg	tectgctggc	cccaacggat	ttgctgggtcc	ggctgggtgct	gctgggtcaac	2340
cgggtgctaa	aggagaaaga	ggagccaaag	ggcctaaggg	tgaāaacgggt	gttgttggtc	2400
ccacaggccc	cgttggagct	gctggcccag	ctgggtccaaa	tgggtcccccc	ggtcctgctg	2460
gaagtcgtgg	tgatggaggc	ccccctggta	tgactggttt	ccctgggtgct	gctggacgga	2520
ctgggtcccc	aggacctct	ggtatttctg	gccctcctgg	tccccctgggt	cctgctggga	2580
aagaagggct	tctgtgtcct	cgtgggtgacc	aaggtccagt	tggccgaact	ggagaagtag	2640
gtgcagttgg	tccccctggc	tctgctgggtg	agaaggggtcc	ctctggagag	gctgggtactg	2700
ctggacctcc	tggcaactcca	ggtcctcagg	gtcttcttgg	tgctcctgggt	attctgggtc	2760
tccctgggtc	gagaggtgaa	cgtgggtctac	ctgggtgttg	tgggtgctgtg	ggtgaacctg	2820
gtcctcttgg	cattgccggc	cctcctgggg	cccgtgggtcc	tctgtgtgct	gtgggtagtc	2880
ctggagtcaa	cgggtgctcct	ggtgaagctg	gtcgtgatgg	caacctggg	aacgatggtc	2940
ccccaggctg	cgatgggtcaa	cccggacaca	agggagagcg	cggttaccct	ggcaatattg	3000
gtcccgttgg	tgctgcaggt	gcacctggtc	ctcatggccc	cgtgggtcct	gctggcaaac	3060
atggaaaccg	tgggtgaaact	ggtccttctg	gtcctgttgg	tctgtgtggt	gctgttggcc	3120
caagaggtcc	tagtggccca	caaggcatte	gtggcgataa	gggagagccc	ggtgaaaagg	3180
ggcccagagg	tcttctctggc	ttaaagggac	acaatggatt	gcaagggtctg	cctgggtatcg	3240
ctggtcacca	tgggtgatcaa	ggtgctcctg	gtctcgtggg	tctgtgtggt	cctagggggc	3300
ctgctgggtcc	ttctggccct	gctggaaaag	atgggtcgac	tggacatcct	ggtacggttg	3360
gacctgctgg	cattcgaggc	cctcaggggtc	accaaggccc	tgctggcccc	cctgggtcccc	3420
ctggccctcc	tggacctcca	ggtgtaagcg	gtgggtggtta	tgactttgggt	tacgatggag	3480
acttctacag	ggctgaccag	cctcgctcag	caccttctct	cagacccaag	gactatgaag	3540
ttgatgctac	tctgaagtct	ctcaacaacc	agattgagac	ccttcttact	cctgaaggct	3600
ctagaaagaa	cccagctcgc	acatgccgtg	acttgagact	cagccacca	gagtggagca	3660
gtggttacta	ctggattgac	cctaaccaag	gatgcactat	ggatgctatc	aaagtatact	3720

gtgattttctc tactggcgaa acctgtatcc gggcccaacc tgaaaacatc ccagccaaga 3780
 actgggtatag gagctccaag gacaagaaac acgtotggct aggagaaact atcaatgctg 3840
 gcagccagtt tgaatataat gtagaaggag tgacttccaa ggaaatggct acccaacttg 3900
 ccttcatgcy cctgctggcc aactatgcct ctgagaacat cacctaccac tgcaagaaca 3960
 gcattgcata catggatgag gagactggca acctgaaaaa ggctgtcatt ctacagggct 4020
 ctaatgatgt tgaacttggt gctgagggca acagcagggt cacttacact gttctttag 4080
 atggctgctc taaaaagaca aatgaatggg gaaagacaat cattgaatac aaaacaaata 4140
 agccatcacg cctgcccttc cttgatattg cacctttgga catcggtggt gctgaccatg 4200
 aattctttgt ggacattggc ccagtctgtt tcaaataaat gaactcaatc taaattaaaa 4260
 aagaaagaaa ttgaaaaaa ctttctcttt gccatttctt cttcttcttt tttactgaa 4320
 agctgaatcc ttccatttct tctgcacatc tacttgctta aattgtgggc aaaagagaaa 4380
 aagaaggatt gatcagagca ttgtgcaata cagtttcatt aactccttcc cccgctcccc 4440
 caaaaatttg aatttttttt tcaacactct tacacctgtt atggaaaatg tcaacctttg 4500
 taagaaaacc aaaataaaaa ttgaaaaata aaaaccataa acatttgcac cacttgtggc 4560
 ttttgaatat cttccacaga ggaagtta aaacccaaac ttccaaaggt ttaaactacc 4620
 tcaaaacact ttcccatgag tgtgatccac attgttaggt gctgacctag acagagatga 4680
 actgaggtcc ttgttttgtt ttgttcataa taaaagggtg ctaattaata gtatttcaga 4740
 tacttgaaga atgttgatgg tgctagaaga atttgagaag aaataactct gtattgagtt 4800
 gtatcgtgtg gtgtattttt taaaaaattt gatttagcat tcatattttc catcttattc 4860
 ccaattaaaa gtatgcagat tatttgccca aagttgtcct cttcttcaga ttcagcattt 4920
 gttctttgcc agtctcattt tcatcttctt ccatggttcc acagaagctt tgtttcttgg 4980
 gcaagcagaa aaattaaatt gtacctattt tgtatatgtg agatgtttaa ataaattgtg 5040
 aaaaaaatga aataaagcat gtttggtttt ccaaaagaac atat 5084

<210> 5
 <211> 2518
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 5
 ctctgggtgt acgtgctccg ggatcttcag caccgcgggc cgccatcgcc gtcgcttggc 60
 ttcttctgga ctcatctgcy ccacttgtcc gcttcacact ccgcccgcac catgggtgaag 120
 ctgcggaagg caggtaaaaa tcaagggtgac cccaagaaaa tggctcctcc tccaaaggag 180
 gtagaagaag atagtgaaga tgaggaaatg tcagaagatg aagaagatga tagcagtggg 240

gaagagggtcg tcataacctca gaagaaagggc aagaagggtg ctgcaacctc agcaaagaag	300
gtgggtcgttt ccccaacaaa aaagggttgca gttgccacac cagccaagaa agcagctgtc	360
actccaggca aaaaggcagc agcaacacct gccaaagaaga cagttacacc agccaaagca	420
gttaccacac ctggcaagaa gggagccaca ccaggcaaag cattggtagc aactcctggc	480
aagaagggtg ctgccatccc agccaagggg gcaaagaatg gcaagaatgc caagaaggaa	540
gacagtgatg aagaggagga tgatgacagt gaggaggatg aggaggatga cgaggacgag	600
gatgaggatg aagatgaaat tgaaccagca gcgatgaaag cagcagctgc tgccctgcc	660
tcagaggatg aggacgatga ggatgacgaa gatgatgagg atgacgatga cgatgaggaa	720
gatgactctg aagaagaagc tatggagact acaccagcca aaggaaagaa agctgcaaaa	780
gttgttcctg tgaaagccaa gaacgtggct gaggatgaag atgaagaaga ggatgatgag	840
gacgaggatg acgacgacga cgaagatgat gaagatgatg atgatgaaga tgatgaggag	900
gaggaagaag aggaggagga agagcctgtc aaagaagcac ctggaaaacg aaagaaggaa	960
atggccaaac agaaagcagc tcctgaagcc aagaacaga aagtggaagg cacagaaccg	1020
actacggctt tcaatctctt tgttggaac ctaaacttta acaaactctg tcctgaatta	1080
aaaactggta tcagcgatgt ttttgctaaa aatgatcttg ctgttggtga tgtcagaatt	1140
ggtatgacta ggaaatttgg ttatgtggat tttgaatctg ctgaagacct ggagaaagcg	1200
ttggaactca ctggtttgaa agtctttggc aatgaaatta aactagagaa accaaaagga	1260
aaagacagta agaaagagcg agatgcgaga acacttttgg ctaaaaatct cccttacaaa	1320
gtcactcagg atgaattgaa agaagtgtt gaagatgctg cggagatcag attagtcagc	1380
aaggatggga aaagtaaagg gattgcttat attgaattta agacagaagc tgatgcagag	1440
aaaacctttg aagaaaagca gggaacagag atcgatgggc gatctatttc cctgtactat	1500
actggagaga aaggtcaaaa tcaagactat agaggtggaa agaatagcac ttggagtggc	1560
gaatcaaaaa ctctggtttt aagcaacctc tcctacagtg caacagaaga aactcttcag	1620
gaagtatttg agaaagcaac ttttatcaaa gtacccaga accaaaatgg caaatctaaa	1680
gggtatgcat ttatagagtt tgcttcattc gaagacgcta aagaagcttt aaattcctgt	1740
aataaaaggg aaattgaggg cagagcaatc aggtctggagt tgcaaggacc caggggatca	1800
cctaatagca gaagccagcc atccaaaact ctgtttgtca aaggcctgtc tgaggatacc	1860
actgaagaga cattaaagga gtcatttgac ggctccgttc gggcaaggat agttactgac	1920
cgggaaactg ggtcctccaa agggtttggc tttgtagact tcaacagtga ggaggatgcc	1980
aaggaggcca tggaagacgg tgaaattgat ggaaataaag ttaccttggc ctggggccaa	2040
cctaagggtg aaggtggctt cgggggtcgt ggtggaggca gaggcggctt tggaggacga	2100

```

ggtaggtggta gaggaggccg aggaggattht ggtggcagag gccggggagg ctttggaggg 2160
cgaggaggct tccgaggagg cagaggagga ggaggtgacc acaagccaca aggaagaag 2220
acgaagtttg aatagcttct gtccctctgc tttccctttt ccatttgaaa gaaaggactc 2280
tggggttttt actgttacct gatcaatgac agagccttct gaggacattc caagacagta 2340
tacagtcttg tgggtctcctt ggaaatccgt ctagttaaca tttcaagggc aataccgtgt 2400
tggttttgac tggatattca tataaacttt ttaaagagtt gagtgataga gctaaccctt 2460
atctgtaagt tttgaattta tattgtttca tcccatgtac aaaaccattt tttcctac 2518

```

<210> 6

<211> 3677

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 6

```

cgctgcccg cccgcccgt cgcccccggt ccggactcct cctcctctc ttctcgccat 60
tgcagttgga cccagcagcc cggcgcgcac cgctgggtt ttgggggcag accccggcgg 120
gctgtggcag gaggggcggc gggcggttg cggtcgaaga aggggacgcc gacaagagtt 180
gaagtattga taacaccaag gaactctatc acaatttgaa aagataagca aaagtttgat 240
ttccagacac tacagaagaa gtaaaaatgc gtccaatgcg aatttttggt aatgatgacc 300
gccatgtgat ggcaaagcat tcttccgttt atccaacaca agaggagctg gaggcagtc 360
agaacatggt gtccacacg gagcggggcg tcaaagctgt gtccgactgg atagacgagc 420
aggaaaaggg tagcagcgag caggcagagt ccgataacat ggatgtgccc ccagaggacg 480
acagtaaaga aggggtggg gaacagaaga cggagcacat gaccagaacc ctgcggggag 540
tgatgcgggt gggcctggtg gcaaagggcc tcctactcaa gggggacttg gatctggagc 600
tggtgctgct gtgtaaggag aagcccacaa ccgcccctct ggacaagggt gccgacaacc 660
tggccatcca gcttgctgct gtaacagaag acaagtacga aatactgcaa tctgtcgacg 720
atgctgcatg tgtgataaaa aacacaaaag agcctccatt gtccctgacc atccacctga 780
catcccctgt tgtcagagaa gaaatggaga aagtattagc tggagaaacg ctatcagtca 840
acgaccccc ggacgttctg gacaggcaga aatgccttgc tgccttggcg tccctccgac 900
acgccaagtg gttccaggcc agagccaacg ggctgaagtc ttgtgtcatt gtgatccggg 960
tcttgaggga cctgtgcact cgcgtgccca cctgggggtcc cctccgaggc tggcctctcg 1020
agctcctgtg tgagaaatcc attggcacgg ccaacagacc gatgggtgct ggcgaggccc 1080
tgcgagagat gctggagtgc ctggcgtcgg gcatcgatg gccagatggt tctggcattt 1140
atgacccttg tgaaaaagaa gccactgatg ctattgggca tctagacaga cagcaacggg 1200

```

aagatatcac acagagtgcg cagcacgcac tgcggctcgc tgccttcggc cagctccata 1260
aagtccctagg catggacccct ctgcccctcca agatgcccaa gaaaccctaaag aatgaaaacc 1320
cagtggacta caccgttcag atcccaccaa gcaccaccta tgccattacg cccatgaaac 1380
gccaatgga ggaggacggg gaggagaagt cgcacagcaa aaagaagaag aagattcaga 1440
agaaagagga gaaggcagag cccccccagg ctatgaatgc cctgatgcgg ttgaaccagc 1500
tgaagccagg gctgcagtac aagctggtgt cccagactgg gcccgctccat gcccccatct 1560
ttaccatgtc tgtggaggtt gatggcaatt cattcgaggc ctctgggccc tccaaaaaga 1620
cggccaagct gcacgtggcc gttaaggtgt tacaggacat gggcttgccg acgggtgctg 1680
aaggcagggg ctcgagcaag ggggaggact cggctgagga gaccgaggcg aagccagcag 1740
tggtggcccc tgccccagtg gtagaagctg tctccacccc tagtgcgccg tttccctcag 1800
atgccactgc cgagcagggg ccgatacctga caaagcacgg caagaaccca gtcattggagc 1860
tgaacgagaa gaggcgtggg ctcaagtacg agctcatctc cgagaccggg ggcagccacg 1920
acaagcgctt cgtcatggag gtcgaagtgg atggacagaa gttccaaggt gctggttcca 1980
acaaaaaggt ggcgaaggcc tacgctgctc ttgctgccct agaaaagctt ttccttgaca 2040
cccctctcgc ccttgatgcc aacaaaaaga agagagcccc agtaccctgc agagggggac 2100
cgaaatttgc tgctaagcca cataaccctg gcttcggcat gggaggcccc atgcacaacg 2160
aagtgcccc accccccaac ctlogagggc ggggaagagg cgggagcatc cggggacgag 2220
ggcgcgggcg aggatttggg ggcgcacaac atggaggcta catgaatgcc ggtgctgggt 2280
atggaagcta tgggtacgga ggcaactcgg cgacagcagg ctacagtgc tttttcacag 2340
actgctacgg ctatcatgat tttgggtctt cctagagcgt ctaaaagtat tgcacacaaa 2400
atcaactttt tactccaatt tctccaact ccaaaaccca aagtgtccgt gctgtgtccc 2460
tgtgcttcac tgggtttctc aaccgtgggt tttcacgcga gcttgtctga aactcttagc 2520
ctgcagaatt taagacaatg gcagttttta tcgtgatttg cctttgaact tggctctatt 2580
gaagttcaca ataagtggaa aacaattttt tcagagaatg tattttttgtg cagaattgca 2640
cagaattcta gagacagcgt tgttcggcat caaggcaaaa gccaccttt gctttttatg 2700
gaaagcatta ctttatttta agagacagac aatgacgcat ttaaatctac ctttgtctta 2760
atttacagca ggttttgtat gaatttttaa ccttttaaca aactcccaaa tctggttgat 2820
gcctttgaca gtgatgaaaa cgatttcacc acatctgaat ccagagaaac cggctttttt 2880
tcttattgcg agcatgttaa aacgttggga acatgtgggg aattgtatat tgcgctgaat 2940
taacttctcc cgcctcttgt aatgctctgg tgggttcttg tttgggaatg cgatattttg 3000

tggctggttt agctagagag tgaactctca aaggtatcaa aactgtgctt ccattattag 3060
 tgcaagaaac agacaggctt taaggggtag atgacgtgaa attttgcaag tcttaattac 3120
 agctgcagat gcatgggatt ctggattttt ttgttgcttt ttagtttaaat gggactttaa 3180
 aagtaattga ggagaaagaa ccgtgatgtt ccctgtttct ccagtaaagg actggctttt 3240
 gcttgggcag aggtgggtgct gctgggtgtg cagctgccac agactccaaa ggcgtagaag 3300
 tttgtgccaa cacacggagt cattctggct ctctgctgag gccctgtttt tctggcaggt 3360
 gccctccttg gaaactgggt ttggctctga tcagcgggtt tttttgcagc aaagcctgca 3420
 tctgtgttga cttgcaagat tttgcgttta ttcaggcaaa aactgggtcaa aatgggttact 3480
 acatgatttg ttcccagagg ttgaaacat tcagtgaac tttttaaaac tttgattgca 3540
 tgatgtattt tttttttaga aagttattgt ttgagaataa tgtcttttta taccaggaaa 3600
 atagttatcc tgaatgacgt tgaaaactcc ccctccctt tatttttttt taatcaatac 3660
 atgtgaaagt aacaagc 3677

<210> 7
 <211> 2901
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 7
 ttgaaatcag gaaatcaggc cgggcgcagt ggctcatgcc tgtaagccca gcactttggg 60
 aggcggaggc ggggtggatcc attgagggtca ggagctcaag accagcctgg tcaacatggg 120
 gaaaccccg tctactaaa aatacaaaaa aaaaattagc tgggcgtgtt ggcgggagcc 180
 tgtagtccca gctacacggg aggctaagggt gggagaattg cttgaaccgc ggaggcggag 240
 gttgcagtga gctgagattg caccattgca ctccagcctg ggcgacagag caagactctc 300
 tcaaaaaaaaa aaaaaaagaa agaaagaaat cagaaaatcg accacagtgg tagccacctg 360
 gcctaattgt gtgtttttgt acctgacagg ggtcactcat tttaggcaca actccttcat 420
 tctttgtgaa attagtgagt ttccttctac ccgtcaccag attcaatatg ttctattaat 480
 acaccgataa ccacagggga agggcacttg tcgctctccc acctgggttac cacagtctcc 540
 atgggtcttt tgccgtgacc acaaataaag gaaacactca tcactagtat ctaagtcggg 600
 ctttacagta actatgcacc ttctgtgtgc ttcacctcac tctctacttc aaacagccca 660
 tggagggagg tattattata ctcttatgt tgacagtga gaatctgagg ccagagagg 720
 ttggggactt gagtaaagtc acacagccct gagaggcagg accagggttc cattcctgct 780
 ctatccagtt ccaagccctt gtgttttcca ttatgttttag tgccctcttg ctaacagcaa 840
 catctgcaag atttgtgttg gttttgatgg agaactctag ctcatccaca tgctagtgcc 900

caagtgggtgg agggggccacc tcagcaggtg ggttctgaat gcagccaagg ctgtccccgc	960
aatgggtgag actcgtccca actgcccgcc ctcagagcag gtgcctaagt cctccctggc	1020
actggcaggc cttacctcac attgctaaat taaagcaatg caattcctct tgggtaagag	1080
gaattcctcc ttctttacta actgatcccc agcaaggaaa taaaatgtta ggctttaaaa	1140
atccctactt tgtcatatca gactatatcc taaaactata tttgagcgaa acctgtcatt	1200
gcgtctaatt tcaaatatac agaatctcct taagagctgt tgccttattt ttttgtaaag	1260
cctctctgac atcaaaggg gagaaatggg ggcacctcca gacacctga aactacacac	1320
catttcttcc ctgctcagct tctgctcagg agttctgtga gctatgggaa ggccattggg	1380
tgtatttgct acttttactt tcatcttccct ctgctgtaga gccatttaat gttattgtca	1440
tatgctgctg gtgaggtaaa ggtgggtccg ggtgccttcc caggggtagg aggatgttca	1500
aagggccgat ttcagcagga gttcagaggg cttatgatgg atggtgagag atttgacaac	1560
caccagagca catgtgctct gacctctcc tgggcattgg ttctgtctgg taccgggcgg	1620
ttcagacctt caaatagggt gctttcaaaa gagctttcag gcacttattg agaattaatg	1680
tttaaacaga cataatagcc tagatgaact cccaagagat ctattaaatc ttgtgggctg	1740
aataaatatc tcgtgcagga ctgtgcaaca gtagcccaga gcatcctgcc tgtgggcac	1800
cacctcccag gtgagggcag tgggaagctg gcccgacggc agccagaact tgtttctcac	1860
ctcccaccag caacccccca cccaactctg ggccccaggc acacgaagca caagtctcag	1920
gggaccattc ccacattggg ggatcctgag ggagcccac accgcctctt gcatacaact	1980
gtccactagg aggcacgccc agtgtgggag agatgtatgg tcttgcttc cacctgtaaa	2040
aactgcacat atgcaagcca tttgcaactt ggaactgcat gccgtgaaaa ctccaatgg	2100
tgtggaactt agtttgaatt tgaaatcacg ccgcatgcac aaagggacag gccaggccc	2160
gacctcaggt catccgccc ctggctgcag agcatccctg ggagccaagg cgaggcccgt	2220
ggagcctgag ctttgtgtag ctcgagcttt gtgtagctcg tgcattatt atgcaccacc	2280
tcccttcagt caccactcct ctctctccgc catcctcatt tatactgatt gcacaccccc	2340
cgctcaaaca acaatgtcct tattatgatg accatctcgt agtggtacat tccattccta	2400
tttaaggtaa gcccaaagcc cacttttgga ttttctcgac tgtccgagaa aagttgtgta	2460
agcgctgcy ttcttctggg tttggctaga tagggttgtg tccctctatg gaatggagag	2520
tgatgtgggc aaggggtgtca ttttctcgca caatacaact cactgaggat gcttctgtag	2580
aagtgagaaa cacgatgagt acattcagaa ttacaataac tcaactctcac tgggtaactt	2640
ctcatgatag atttgtatga tcaatacggg tctattttta tgtcaactga acactgtagg	2700
gtaccttcca gtctttttca agattgttaa attgagacaa gtaattgaat aatttgcct	2760

attttttattt taaaaaaagt gaatggactg aaatgttaaa tgtgaatgta cattttcttaa 2820
 ttgcaatttt tctactgagt gtttgacta tactttctgg aatcttattt aacaaaaata 2880
 aagggaaaaa attgcttgac t 2901

<210> 8
 <211> 3056
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 8
 gcggggcggg ccggcgggcg aggcggggcc gcggagccag gactgactag cagcagttgg 60
 ccgtgccgta gcagcgtccc gcgcgcggcg ggcagcggcc caggaggcgc gtgggtgcggg 120
 tttcggcggc ggctgaggaa gaagcgcggg cggcgccctc gggaggcgag caggcagcag 180
 ttggccgtgc cgtagcagcg tccgcgcgcg ggcgggagc ggcccaggag gcgcgtggcg 240
 gcgctcggcc tcgcggcggc ggcggcgcca gcggcccagc agttggcggc gagcgcgtct 300
 gcgcctgcgc ggcggggccc gcgcctctc tccccctctg ggcgcccccg gcggcgtgtg 360
 aatggcggcc tccgcggcgg cagcctcggc agcagcggcc tcggccgcct ctggcagccc 420
 gggcccgggc gagggctccg ctggcgggga aaagcgcctc accgccccct cggccgcagc 480
 ctcggcctct gcctcagcgc cggcgctcgc gccgcggggg ggcggcgccg aggcgctgga 540
 gctgctggag cactgcggcg tgtgcagaga gcgcctgcga cccgagaggg agccccgcct 600
 gctgcctgtt ttgactcgg cctgtagtgc ctgcttaggg ccgcgggcc cgcgcgcgc 660
 caacagctcg ggggacggcg ggcggcgggc cgacggcacc gtgggtggact gtcccgtgtg 720
 caagcaacag tgcttctcca aagacatcgt ggagaattat ttcattgcgtg atagtggcag 780
 caaggctgcc accgacgccc aggatgcgaa ccagtgcgtc actagctgtg aggataatgc 840
 ccagccacc agctactgtg tggagtgtc ggagcctctg tgtgagacct gtgtagaggc 900
 gcaccagcgg gtgaagtaca ccaaggacca tactgtgcgc tctactgggc cagccaagtc 960
 tcgggatggg gaacgtactg tctattgcaa cgtacacaag catgaacccc ttgtgctgtt 1020
 ttgtgagagc tgtgatactc tcacctgccg agactgccag ctcaatgccc acaaggacca 1080
 ccagtaccag ttcttagagg atgcagtgc gaaccagcgc aagctcctgg cctcactggg 1140
 gaagcgccct ggggacaaac atgcaacatt gcagaagagc accaaggagg ttcgcagctc 1200
 aatccgccag gtgtctgacg tacagaagcg tgtgcaagtg gatgtcaaga tggccatcct 1260
 gcagatcatg aaggagctga ataagcgggg ccgtgtgctg gtcaatgatg ccagaagggt 1320
 gactgagggg cagcaggagc gcctggagcg gcagcactgg accatgacca agatccagaa 1380
 gcaccaggag cacattctgc gctttgcctc ttgggctctg gagagtgaca acaacacagc 1440

```

ccttttgctt tctaagaagt tgatctactt ccagctgcac cgggccctca agatgattgt 1500
ggatcccgtg gagccacatg gcgagatgaa gtttcagtgg gacctcaatg cctggaccaa 1560
gagtgccgag gcctttggca agattgtggc agagcgtcct ggcactaact caacaggccc 1620
tgcacccatg gcccctccaa gagccccagg gccctgagc aagcagggct ctggcagcag 1680
ccagcccatg gaggtgcagg aaggctatgg ctttgggtca ggagatgac cctactcaag 1740
tgcagagccc catgtgtcag gtgtgaaacg gtcccgtca ggtgagggcg aggtgagcgg 1800
ccttatgcgc aagggtgccac gagtgagcct tgaacgcctg gacctggacc tcacagctga 1860
cagccagcca cccgtcttca aggtcttccc aggcagtacc actgaggact acaaccttat 1920
tgttattgaa cgtggcgctg ccgctgcagc taccggccag ccagggactg cgcctgcagg 1980
aacccttggg gccccacccc tggctggcat ggccattgtc aaggaggagg agacggaggc 2040
tgccattgga gcccctccta ctgccactga gggccctgag accaaacctg tgcttatggc 2100
tcttgccgag ggtcctgggt ctgaggggtc ccgcctggcc tcacctagtg gcagcaccag 2160
ctcagggctg gaggtgggtg ctctgaggg tacctcagcc ccaggtgggt gcccggaac 2220
cctggatgac agtgccacca tttgccgtgt ctgccagaag ccaggcgatc tggttatgtg 2280
caaccagtgt gagttttgtt tccacctgga ctgtcacctg ccggccctgc aggatgtacc 2340
aggggaggag tggagctgct cactctgcc tgtgtccct gacctgaagg aggaggatgg 2400
cagcctcagc ctggatgggt cagacagcac tggcgtgggt gccaaactct caccagccaa 2460
ccagcggaaa tgtgagcgtg tactgctggc cctattctgt cacgaaccct gccgccccct 2520
gcatcagctg gctaccgact ccacctctc cctggaccag cccggtggca ccctggatct 2580
gacctgac cgtgcccgcc tccaggagaa gttgtcacct ccctacagct cccacagga 2640
gtttgccag gatgtgggccc gcatgttcaa gcaattcaac aagttaactg aggacaaggc 2700
agacgtgcag tccatcatcg gcctgcagcg cttcttcgag acgcgcatga acgaggcctt 2760
cggtgacacc aagttctctg ctgtgctggg ggagcccccg ccgatgagcc tgcttgggtg 2820
tggcctgagt tcccaggagc tgtctgggtg ccctgggtgat ggcccctgag gctggagccc 2880
ccatggccag cccagcctgg ctctgttctc tgtcctgtca ccccatcccc actccccctg 2940
tggcctgact cccactccct ggtggcccca tccccagtt cctcacgata tggtttttac 3000
ttctgtggat ttaataaaaa aaacttcacc agttcaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaa 3056

```

<210> 9

<211> 3149

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 9

agcgggaatct cggaaaggcg agaaagaagc tgtctccatc ttgtctgtat ccgctgctct	60
tgtgacgttg tggagatggg gagegtcctg gggctgtgct ccatggcgag ctggatacca	120
tgtttgtgtg gaagtgcgcc gtgtttgcta tgccgatgct gtcctagtgg aaacaactcc	180
actgtaacta gattgatcta tgcacttttc ttgcttgttg gagtatgtgt agcttgtgta	240
atgttgatac caggaatgga agaacaactg aataagattc ctggattttg tgagaatgag	300
aaagggtgttg tcccttgtaa cattttgggt ggctataaag ctgtatatcg tttgtgcttt	360
ggtttggcta tgttctatct tcttctctct ttactaatga tcaaagtga gagtagcagt	420
gacccatgag ctgcagtga caatggattt tggttcttta aatttgctgc agcaattgca	480
attattattg gggcattctt cattccagaa ggaactttta caactgtgtg gttttatgta	540
ggcatggcag gtgccttttg tttcatctc atacaactag tcttacttat tgattttgca	600
cattcatgga atgaatcgtg ggttgaaaa atggaagaag ggaactcgag atgttggtat	660
gcagccttgt tatcagctac agctctgaat tatctgctgt ctttagttgc tatcgtcctg	720
ttctttgtct actacactca tccagccagt tgttcagaaa acaaggcgtt catcagtgtc	780
aacatgctcc tctgcgttgg tgettctgta atgtctatac tgccaaaaat ccaagaatca	840
caaccaagat ctggtttgtt acagtcttca gtaattacag tctacacaat gtatttgaca	900
tggtcagcta tgaccaatga accagaaaca aattgcaacc caagtctact aagcataatt	960
ggctacaata caacaagcac tgtcccaaag gaagggcagt cagtccagtg gtggcatgct	1020
caaggaatta taggactaat tctctttttg ttgtgtgtat tttattccag catccgtact	1080
tcaaacaata gtcagggttaa taaactgact ctaacaagtg atgaatctac attaatagaa	1140
gatgggtggag ctagaagtga tggatcactg gaggatgggg acgatgttca ccgagctgta	1200
gataatgaaa gggatgggtg cacttacagt tattccttct ttcacttcat gcttttctctg	1260
gcttcacttt atatcatgat gacccttacc aactggtaca ggtatgaacc ctctcgtgag	1320
atgaaaagtc agtggacagc tgtctgggtg aaaatctctt ccagttggat tggcatcgtg	1380
ctgtatgttt ggacactcgt ggcaccactt gttcttacia atcgtgattt tgactgagtg	1440
agacttctag catgaaagtc ccactttgat tattgcttat ttgaaaacag tattcccaac	1500
ttttgtaaag ttgtgtatgt ttttgcttcc catgtaactt ctccagtgtt ctggcatgaa	1560
ttagatttta ctgcttgtca ttttgttatt ttcttaccaa gtgcattgat atgtgaagta	1620
gaatgaattg cagaggaaaag ttttatgaat atgggtgatga gttagtaaaa gtggccacta	1680
ttgggcttat tctctgctct atagttgtga aatgaagagt gaaaacaaat ttgtttgact	1740
attttaaaat tatattagac cttaaagctgt tttagcaagc attaaagcaa atgtatggct	1800

gcctttttaa atatttgatg tgttgccctgg caggatactg caaagaacat ggttttatttt 1860
 aaaattttata aacaagtcac ttaaattgcca gttgtctgaa aaatcttata aggtttttacc 1920
 cttgatacgg aattttacaca ggtagggaggt gtttagtgga caatagtgtg ggttatggat 1980
 ggaggtgtcg gtactaaatt gaataacgag taaataatct tacttgggta gagatggcct 2040
 ttgccaacaa agtgaactgt tttggttgtt ttaaactcat gaagtatggg ttcagtggaa 2100
 atgtttggaa ctctgaagga tttagacaag gttttgaaaa ggataatcat gggttagaag 2160
 gaagtgtttg aaagtcactt tgaaagttag ttttgggcca gcacggtagc tcacccttgt 2220
 aatcccagca ctttgggagg ctgaggtggg tagattactt gagcccagga attcaagacc 2280
 agcctgggca acatggtgaa accctgtttc tataaaaaat aatctgggct ttgtagcata 2340
 tgcctgtggg cccagctact gaggaggctg aggtgggagg attgcttgag cccaggaggc 2400
 agaggttgca gtgagccaag gtcacgtcac tgcactctag cctgggcaac agagtaagac 2460
 aaaaaaatat atatatttg aaaatcaaag gaggcaaaat tttgacaggg aaggaagtaa 2520
 ctgcaaaaca ctaggcttta gtaggtactt atataaaatc tagtccagtt ctctcattta 2580
 aaaaaatgaa gacactgaag tacagactta aatagctcag atagctaatt aggaaatttc 2640
 aagttggcca ataatagcat tctctctgac atttaaaaaat aatttctatt caaaatacat 2700
 gcataattga ttttacacct cattactggg ggataattta tgtgatgtgg attgctgggtg 2760
 tccagcatga cccataaaca ggtcagaaga atgatggaat gttttagaat aaactcctgc 2820
 ttatagtata ctacacagtt caaaagatgt taaaatgct tttgtattta ctgccatgta 2880
 attgaaatat atagattatt gtaacctttc aaactgaaaa tcaagcagta tgagagttaa 2940
 gttatttgta tgtgtcacta gtgtctaatg aagcttttaa aatctacaat ttcttcttta 3000
 aaaatattta ttaatgtgaa tggaatataa caattcagct taattcccca acctatttct 3060
 gtgtgtagac attgtattcc acaattttga atggctgtgt tttacctcta aataaatgaa 3120
 ttcagagaaa gtgaaaaaaaa aaaaaaaaaa 3149

<210> 10
 <211> 580
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 10
 cttttttttt ttttttttta aagtcttttag tataatttatt tgtataaaga gtaaacaaag 60
 tgcatataga gtggccacag gtttgacaca gagaccttgg tgatgtaggc tatgaacaaa 120
 tttaaatggc aacttcattg ctgccactga accaatcctg aatttgggct caacaggtga 180
 aaagtaacaa tatcaaacga atactaaaca gcataacaaa aagattttca gactcttggg 240

cataaagacc gtaatcggtc acattgaatc aatgactaaa catttttgat taccagcta	300
cctccaagca aactgaaaac tgtctagtgg atcctgaagt ccatagtgcc tctagccggg	360
tctttcaagt gttgcaccac aggggtgatga ttgatggtaa aaacagggat caacccttgt	420
agatcggtgg taagtatgga aaccctctaa gaacagtgcg gcgtatgtgg tattcagact	480
ggttgcatac agcattcaaa accagtgtcg gaatagcttg ccccaaagtg gtagagttat	540
aaaaggatat acattgacgt ttcttaaaag catgtgtaat	580

<210> 11
 <211> 2467
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 11	
ggcacgaggc tccggtgtgt ctgtcggttg cagtgttga ggtcggcgcc ggcccccgcc	60
ttccgcgccc ccacgggaa ggaagcacc ccgtattaa aacgaacggg gcggaaagaa	120
gccctcagtc gccggccggg aggcgagccg atgccagct gctccacgtc caccatgccg	180
ggcatgatct gcaagaaccc agacctcgag ttgactcgc tacagccctg cttctacccg	240
gacgaagatg acttctactt cggcgggccc gactcgacc ccccggggga ggacatctgg	300
aagaagtttg agctgctgcc caccgccccg ctgtcgccca gccgtggctt cgcggagcac	360
agctccgagc ccccgagctg ggtcacggag atgtgtctg agaacgagct gtggggcagc	420
ccggccgagg aggacgcgtt cggcctgggg ggactgggtg gcctcaccgc caaccgggc	480
atcctccagg actgcatgtg gagcggttc tccgccccg agaagctgga gcgcgccgtg	540
agcgagaagc tgcagcacgg ccgcggggcc ccaaccgccc gttccaccgc ccagtccccg	600
ggagccggcg ccgccagccc tgcgggtcgc gggcacggcg gggctgcggg agccggccgc	660
gccggggccg ccctgcccgc cgagctcgcc caccggccg ccgagtgcgt ggatccccgc	720
gtggtcttcc cctttcccgt gaacaagcgc gagccagcgc ccgtgcccgc agccccggcc	780
agtccccgg cgccggggcc tgcggtcgcc tcgggggcgg gtattgccgc ccagccggg	840
gccccggggg tcgcccctcc gcgcccaggc ggccgccaga ccagcggcgg cgaaccacaag	900
gccctcagta cctccggaga ggacaccctg agcgattcag atgatgaaga tgatgaagag	960
gaagatgaag aggaagaaat cgacgtggtc actgtggaga agcggcggtc ctccccaac	1020
accaaggctg tcaccacatt caccatcact gtgcgtccca agaacgcagc cctgggtccc	1080
gggagggctc agtccagcga gctgatcctc aaacgatgcc ttcccatcca ccagcagcac	1140
aactatgccg cccctctcc ctacgtggag agtgaggatg cccccaca gaagaagata	1200
aagagcgagg cgtccccacg tccgtcaag agtgtcatcc ccccaaaggc taagagcttg	1260

```

agcccccgaa actctgactc ggaggacagt gagcgtcgca gaaaccacaa catcctggag 1320
cgccagcgcc gcaacgaact tcggtccagc tttctcagcg tcagggacca cgtgccggag 1380
ttggtaaaga atgagaaggc cgccaagggt gtcattttga aaaaggccac tgagtatgtc 1440
cactccctcc aggccgagga gcaccagctt ttgctggaaa aggaaaaatt gcaggcaaga 1500
cagcagcagt tgctaaagaa aattgaacac gctcggactt gctagacgct tctcaaaact 1560
ggacagtcac tgccactttg cacattttga tttttttttt aaacaaacat tgtgttgaca 1620
ttaagaatgt tggtttactt tcaaatcggg cccctgtcga gttcggctct ggggtggcag 1680
taggaccacc agtgtggggg tctgctggga ccttgagagag cctgcatccc aggatgctgg 1740
gtggccctgc agcctcctcc acctcacctc catgacagcg ctaaactgtg gtgacggttg 1800
ggagcctctg gggctgttga agtcaccttg tgtgttccaa gtttccaaac aacagaaagt 1860
cattccttct ttttaaaatg gtgcttaagt tccagcagat gccacataag gggtttgcca 1920
tttgataccc ctggggaaca tttctgtaaa taccattgac acatccgcct tttgtataca 1980
tcctgggtaa tgagaggtgg cttttgcggc cagtattaga ctggaagtgc atacctaatg 2040
actgtaataa tacctcaatg tttgaggagc atgttttgta tacaaatata ttgttaatct 2100
ctgttatgta ctgtactaat tcttacctg cctgtatact ttagtatgac gctgatacat 2160
aactaaatth gatacttata ttttcgtatg aaaatgagtt gtgaaagttt tgagtagata 2220
ttactttatc actttttgaa ctaagaaact tttgtaaaga aatttactat atatatatgc 2280
ctttttccta gcctgtttct tcctgttaat gtatttgttc atgtttgggt catagaactg 2340
ggtaaatagca aagttctgtg ttttaatttct tcaaaatgta tatatttagt gctgcatctt 2400
atagcacttt gaaatacctc atgtttatga aaataaatag cttaaaatta aaaaaaaaaa 2460
aaaaaaa 2467

```

<210> 12

<211> 762

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 12

```

taccattctt caagaaacgg tttgaatcag actgcctttc cttttgtctt cattgtcata 60
aacatctgcc cccgtgtggg tctgactggc cgcgaacccc taccgaagc ttttattoca 120
tcattgtgca ccgttggtgg ggaatgctgt ggcaacaggc cagcctcca ctactgggt 180
ggctttgcgc aggcgccaac ggaagtgggt cgcaggaaga ggaagtcccg cctctctctc 240
ctcaggcagc agcaacgcgg aggaaacggg agtgaacgga gagcgtagt accatcatga 300
gcctcctcaa caagccaag agtgagatga cccagagga gctgcagaag cgagaggagg 360

```

[illegible]

<400>	13					
aattccgcgg	aatcatcggga	atccttcacc	atggcatcca	gcccggccca	gcgtcggcga	60
ggcaatgata	ctctcacctc	cagccctggc	cgaagctccc	ggcgtactga	tgccctcacc	120
tccagccctg	gccgtgacct	tccaccattt	gaggatgagt	ccgaggggct	cctaggcaca	180
gagggggcccc	tggaggaaga	agaggatgga	gaggagctca	ttggagatgg	catggaaagg	240
gactaccgcg	ccatcccaga	gctggacgcc	tatgaggccg	agggactggc	tctggatgat	300
gaggacgtag	aggagctgac	ggccagtcga	agggaggcag	cagacgggcc	atgcggcacg	360
gtgaccggga	gctggccggg	gctgggcgca	tgcgccgtgg	gctcctgtat	gacagcgatg	420
aggaggacga	ggagcgcctt	gcccgcaagc	gccgccagtg	gagccggcac	ggaggacggc	480
gaggaggacg	agcagatgat	tgagagcatc	gagaacctgg	aggatctcaa	aggccactct	540
gtgcgcgagt	gggtgagcat	ggcggggccc	cggtcggaga	tccaccaccg	cttcaagaac	600
ttcctgcgca	ctcacgtcga	cagccacggc	cacaacgtct	tcaaggagcg	catcagcgac	660
atgtgcaaag	agaaccgtga	gagcctgggtg	gtgaactatg	aggacttggc	agccagggag	720
cacgtgctgg	cctacttcct	gcctgaggca	ccggcggagc	tgctgcagat	ctttgatgag	780
gctgccctgg	aggtgggtact	ggccatgtac	cccaagtacg	accgcatcac	caaccacatc	840
catgtccgca	tctcccacct	gcctctgggtg	gaggagctgc	gctcgctgag	gcagctgcat	900
ctgaaccagc	tgatccgcac	cagtgggggtg	gtgaccagct	gcactggcgt	cctgccccag	960
ctcagcatgg	tcaagtacaa	ctgcaacaag	tgcaatttcg	tcttgggtcc	tttctgccag	1020
tcccagaacc	aggaggtgaa	accaggctcc	tgtcctgagt	gccagtcggc	cggccctttt	1080
gaggtcaaca	tggaggagac	catctatcag	aactaccagc	gtatccgaat	ccaggagagt	1140
ccaggcaaaag	tggcgggtcg	gcggctgccc	cgctccaagg	acgccattct	cctcgcagat	1200

ctggtggaca gctgcaacgc aggagacgag atagagctga ctggcatcta tcacaacaac 1260
 tatgatggct ccctcaacac tgccaatggc ttccctgtct ttggcactgt catcctagcc 1320
 aaccacgtgg ccaagaagga caacaagggt gctgtagggg aactgaccga tgaagatgtg 1380
 aagatgatca ctagcctctc caaggatcag cagatcggag agaagatctt tgccagcatt 1440
 gtccttcca tctatggtea tgaagacatc aagagaggcc ctgctctggc cctgttcgga 1500
 ggggagccca aaaaccagcagg tggaagcac aaggtagctg gtgatatcaa cgtgctcttg 1560
 tgccggagacc ctggcacagc gaagtcgcag tttctcaagt atattgagaa agtgtccagc 1620
 cgagccatct tcaccactgg ccagggggcg tcggctgttg ccgtcacggc gtatgtccag 1680
 cggcaccctg tcagcaggga gtggaccttg gaggtgggg ccctggttct ggctgaccga 1740
 ggagtgtgtc tcattgatga atttgacaag atgaatgacc aggacagaac cagcatccat 1800
 gaggccatgg agcaacagag catctccatc tcgaaggctg gcatcgtcac ctccctgcag 1860
 gctcgtgca cggtcattgc tgccgccaac cccataggag ggcgctacga cccctcgtg 1920
 actttctctg agaacgtgga cctcacagag cccatcatct cactgcttga catcctgtgt 1980
 gtggtgaggg acaccgtgga cccagtccag gacgagatgc tggcccgctt cgtggtgggc 2040
 agccacgtca gacaccacc cagcaacaag gaggaggagg ggctggccaa tggcagcgct 2100
 gctgagcccg ccatgccc aa cactgatggc gtggagcccc tgccccagga ggtcctgaag 2160
 aagtacatca tctacgcaa ggagaggggt caccgaagc tcaaccagat ggaccaggac 2220
 aaggtaggca agatgtacag tgacctgagg aaagaatcta tggcgacagg cagcatcccc 2280
 attacggtgc ggcacatcga gtccatgagt catggcggag gcccacgcgc gcatccatct 2340
 gcgggactat gtgatcgaag acgacgtcaa catggccatc cgcgtgatgc tggagagctt 2400
 catagacaca cagaagttca gcgtcatcgc agcatgcgca agacttttgc ccgctacctt 2460
 tcattccggc gtgacaacaa tgagctgttg ctcttcatac tgaagcagtt agtggcagag 2520
 caggtgacat atcagcgcaa ccgctttggg gccagcagg aactattga ggtccctgag 2580
 aaggacttgg tggataaggc tcgtcagatc aacatccaca acctctctgc attttatgac 2640
 agtgagctct tcaggatgaa caagttcagc cagcacctga aaaggaaaat gatcctgcag 2700
 cagttctgag gccctatgcc atccataagg attccttggg attctgggtt ggggtggtca 2760
 gtgccctctg tgctttatgg acacaaaacc agagcacttg atgaactcgg ggtactaggg 2820
 tcagggtta tagcaggatg tctggctgca cctggcatga ctgtttgttt ctccaagcct 2880
 gctttgtgct totcaccttt ggggtgggatg ccttgccagt gtgtcttact tggttgctga 2940
 acatcttgcc acctccgagt gctttgtctc cactcagtag cttggatcag agctgctgag 3000
 ttcaggatgc ctgcgtgtgg tttaggtgtt agccttctta catggatgtc aggagagctg 3060

ctgccctctt ggcgtagatt gcgattcag gctgcttttg ctgcgttttg ccagagagct 3120
 ggttgaagat gtttgtaatc gttttcagtc tcctgcaggt ttctgtgccc ctgtggtgga 3180
 agaggcacga cagtgccagc gcagcgttct gggctcctca gtgcgagggg tgggatgtga 3240
 gtcattgcgga ttatccactc gccacagtta tcagctgcca ttgctccctg tctgtttccc 3300
 cactctctta tttgtgcatt cggtttggtt tctgtagttt taatttttaa taaagttgaa 3360
 taaaatataa aaaaaaaaaa 3379

<210> 14
 <211> 1488
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 14
 gttggtgagc atcatggcaa ccgttacagc cacaaccaa gtcccggaga tccgtgatgt 60
 aacaaggatt gagcgaatcg gtgcccactc ccacatccgg ggactggggc tggacgatgc 120
 cttggagcct cggcaggcct cgcaaggcat ggtgggtcag ctggcgccac ggcgggcggc 180
 tggcggtggtg ctggagatga tccgggaagg gaagattgcc ggtcgggcag tccttattgc 240
 tggccagccg ggcacgggga agacggccat cgccatgggc atggcgagc ccttgggccc 300
 tgacacgcca ttcacagcca tcgcccgcag tgaaatcttc tccctggaga tgagcaagac 360
 cgaggcgctg acgcaggcct tccggcggtc catcggcgtt cgcattcaagg aggagacgga 420
 gatcatcgaa ggggaggttg tggagatcca gattgatcga ccagcaacag ggacgggctc 480
 caaggtgggc aaactgacct tcaagaccac agagatggag accatctacg acctgggcac 540
 caagatgatt gagtccctga ccaaggacaa ggtccaggcc ggggacgtga tcaccatcga 600
 caaggcgacg ggcaagatct ccaagctggg ccgctccttc acacgcgccc gcgactacga 660
 cgctatgggc tcccagacca agttcgtgca gtgcccagat ggggagctcc agaaacgcaa 720
 ggaggtggtg cacaccgtgt ccttgacaga gatcgacgtc atcaactctc gcacccaggg 780
 cttcctggcg ctcttctcag gtgacacagg ggagatcaag tcagaagtcc gtgagcagat 840
 caatgccaaag gtggctgagt ggcgcgagga gggcaaggcg gagatcatcc ctggagtgtc 900
 gttcatcgac gaggtccaca tgctggacat cgagagcttc tccttctca accgggccct 960
 ggagagtgc atggcgccctg tcctgatcat ggccaccaac cgtggcatca cgcgaatccg 1020
 gggcaccagc taccagagcc ctcacggcat cccatagac ctgctggacc ggctgcttat 1080
 cgtctccacc accccctaca gcgagaaaga cacgaagcag atcctccgca tccggtgcga 1140
 ggaagaagat gtggagatga gtgaggacgc ctacacgggtg ctgacccgca tccgggctgga 1200
 gacgtcactg cgctacgcca tccagctcat cacagctgcc agcttggtgt gccggaacg 1260

caaggggtaca gaagtgcagg tggatgacat caagcgggtc tactcaactct tcttggacga 1320
 gtcccgtctcc acgcagtaca tgaaggagta ccaggacgcc ttccctcttca acgaactcaa 1380
 aggcgagacc atggacacct cctgagttgg atgtcatccc ccgacccccc cctgttttcc 1440
 accagagttc tgacactgtg actctgtata aaatgggttg gaagctgc 1488

<210> 15
 <211> 1811
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 15
 ggtttgtgta gagaggcgtg cagagcccgt tgtccggagt gcacctgctg cctgttctgt 60
 ccctcccggg agccccgcc gctgtcgccg tcgagtcgcc atggaagtgc agaaagaggc 120
 acagcgcac atgacctgt cgggtgtggaa gatgtatcac tcccgcacgc agcgcggtgg 180
 cctgcggctg caccggagtc tgcagctgtc gctggtcatg cgcagcgcgc gggagctcta 240
 cctctcggcc aaggtggagg ccctcgagcc cgaggtgtcg ttgccggccg ccctcccctc 300
 tgacctcgc ctgcaccgc cccgagaagc cgagtccacg gccgagacag cgacccccga 360
 cggtagcac ccgtttccgg agccaatgga cacgcaggag gcgccgacag ccgaggagac 420
 ctccgcctgc tgtgccccgc gccccgcaa agtcagccgc aaacgacgca gcagcagcct 480
 gagcgacggc ggggacgttg gactggtccc gagcaagaaa gcccgctctgg aagaaaagga 540
 agaagaggag ggagcgtcat ccgaagtgc cgatcgctg cagccccctc cgggccaagc 600
 ggagggcgcc tttcccaacc tggcccgcgt cctgcagagg cgcttctccg gcctcctgaa 660
 ctgcagcccc gcggccccctc cgacggcgcc gcccgcgctg gaggcaaagc ccgcttgccg 720
 cccggcggac agcatgctca acgtgctcgt gcgggcccgtg gtggccttct gaggaccccg 780
 agcggcgctg ccggagccca gagcgcgcgt cgaaccgtcg gcccgagggc gcagacctga 840
 ggcgaggcca cccccctcca tcttggggga agcgcgcgcg aaaaccgtgg agagaagccg 900
 ccgcccgggc tgctgagagg ccgggagagg actctgtccc cggggagcca tcgccttcag 960
 tgtgcaggga cggcaccgag gactctgagc cgggcgcggg cgccttccgc agagacctgc 1020
 gccacaggt gctgtcttag tggactggga cgtgaacctt tcgctctcct tctggactgg 1080
 gagaagggag gcttgggtgt tgtgtttttt gttttgtttg tttgtttgtt tttaaagatc 1140
 tctcagggc cggacttcat tttgtactgt gggctgtgct ggccctttca aggtttttca 1200
 agagttgggt ttgcgtttcc aacctcgag aattccaggc actccccttc cccctccgct 1260
 gacatacttg tataagcggc catcggttgc tcatggggca ggcgtgggga gcttcctgtc 1320
 gccttggtg ggtgtgggccc tggaggaagg tcttggggcg tgcactcgcc tgggcagtgg 1380

ggaggagagt ggcctgagtt acttcacccc cgcgtgctgc tggttaatgt cccgcgtctc 1440
 tgcaccttcg ggtgggagcg gggactgata tactttcaca ttctcaagtt tttctcatct 1500
 gcattagagg tccccagtag gttcccagggt tccagcgtgc ccctccctca gacacacgga 1560
 cacaatcagc cgagaagttc ctgggtctgaa tcacgagaat gtggaggggt ggggggtgtc 1620
 agtggaaagg cataaggctg agctgagacc agttgctggt gaaactgggc caatctgggg 1680
 aggggaacat ccttgccagg gagtttctga ggggtctgctt tgtttacctt tcgtgcggtg 1740
 gattcttttt aactccgtct acctggcggtt ttgttagaaa tgtcagatag gaaaataaaa 1800
 accatttgag t 1811

<210> 16
 <211> 2038
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 16
 ggccccgagg actcagacca ggggggagcg cggcctccgc ccttggggcc ctcccgcggg 60
 gccggagacc caagccccca acgccaggcc ctgccctgga agcgcctcgc gcccggcgcc 120
 tggacggggg agttgctgct ctttggcgta aattgcaatc gattagggat cgtttctcag 180
 aatcaagtta gaagtgagag ttcagataag tgaggccgcc attgctgctt tgaacacctc 240
 agaaggggag aatggattta tcaggagtga aaaagaagag cttgctagga gtcaaagaaa 300
 ataataaaaa gtccagcact agggctcctt cacctaccaa acgcaaagac cgctcagatg 360
 agaagtccaa ggatcgctca aaagataaag gggccaccaa ggagtcgagt gagaaggatc 420
 gcggccggga caaaaccoga aagaggcgca gcgcttcag tggtagcagc agtaccagggt 480
 ctcggtccag ctgcacttcc agctcaggct ccagcaccag cactgggtca agcagtgggt 540
 ccagctcttc ctgcagatcc agccgctcag gaagctccag cacctcccgc agctccagct 600
 ctagcagctc ttctggctct ccaagtcctt ctgggcgcag acacgacaac aggaggcgct 660
 cccgctccaa atccaaacca cctaaaagag atgaaaagga gaggaaaagg cggagcccat 720
 ctctaagcc caccaaagtg cacattggga gactacccg gaatgtgaca aaggatcaca 780
 tcatggagat attttccacc tatgggaaaa ttaaatgat tgacatgcc gtggaaagga 840
 tgcaccccca tctgtccaaa ggctatgct acgtagagtt tgagaatcca gatgaagccg 900
 agaaggcgct gaagcacatg gatggaggac aaattgatgg ccaggagatc actgccaccg 960
 ccgtgctggc cccctggcct agggcacccc ccaggagatt cagccctccc aggagaatgt 1020
 tgccaccacc gcctatgtgg cgcaggtctc cccacggat gaggagaagg tcccgtccc 1080
 cgaggcgag gtccccctg cgccggagat cacgggtccc gggccgcgc cgccacagga 1140



gccgctccag	ctccaactcc	tcccgataaa	caggccactg	aagctctcgc	ccctgtaact	1200
tataccccac	ccagctcagt	tttgtcactt	ttctagccaa	aggaagacca	gtaggaaagc	1260
aaacccttga	ctctggcagg	atttgcaggc	agcaggcagc	acccctctgc	cagccggggc	1320
ccggctgcag	aagtgtctgt	ggtttgatg	ctgtgtgcct	gtcaagattc	cctccgggtt	1380
tctggctaga	aagctcatcc	gtttccgggt	tctaagagtc	agttcagtgg	cagagccacc	1440
agggaaaagt	gaggctcttg	ggggtggttt	gacctgctt	acctgggagc	acacttttcc	1500
cttccccgat	gacctgggat	ggtagccagg	ccgtgccctt	gctgttgctg	ggcagtgtcc	1560
ttttggaaag	ggagctgccc	caggcttttag	tgcagctgcc	aaccctgtta	ggcctggcct	1620
ctcgaggcct	cttctgacct	caagggtcac	acccctcaa	agatcctctc	acccatggta	1680
gttgctgctc	gtggttctgt	ctgtccgtgc	accgatgcac	acaccgcacc	ccaccactgt	1740
actctgaaat	tggcgagtga	gtggagagcc	agctctgcgg	agtcatcacg	cagccatggg	1800
tgtgcctgcc	gttcatgggt	gtctttcagg	ttatcttggc	aacatgtaca	ttgcttttat	1860
tttttttctt	ttttgctttc	attgtacagt	cagtactata	aaatttctct	tttgagtttt	1920
atacctttgt	agcatttttag	atgacattgt	gtttgtactt	tgttggtgtg	agtgggaagaa	1980
ttgtgttgaa	taaaccaag	atcggaatgc	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	aaaaaaaaa	2038

<210> 17
 <211> 2062
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 17	
gtcagtcctt	cctgtagccg ccgcccgcgc cgcgcgcgc ccctctgcca gcagctccgg 60
cgccacctcg	ggccggcgctc tccggcgggc gggagccagg cgctgacggg cgcggcgggg 120
gcggccgagc	gctcctgcgg ctgcgactca ggctccggcg tctgcgcttc cccatggggc 180
tggcctgcgg	cgctggggcg ctctgagatt gtcactgctg ttccaagggc acacgcagag 240
ggatttgga	ttcctggaga gttgcctttg tgagaagctg gaaatatttc tttcaattcc 300
atctcttagt	tttccatagg aacatcaaga aatcatgaac aactttggta atgaagagtt 360
tgactgccac	ttcctcgatg aagggttttac tgccaaggac attctggacc agaaaattaa 420
tgaagtttct	tcttctgatg ataaggatgc cttctatgtg gcagacctgg gagacattct 480
aaagaaacat	ctgaggtggt taaaagctct ccctcgtgtc accccctttt atgcagtcaa 540
atgtaatgat	agcaaagcca tcgtgaagac ccttgctgct accgggacag gatttgactg 600
tgctagcaag	actgaaatac agttggtgca gagtctgggg gtgcctccag agaggattat 660
ctatgcaaat	ccttgtaaac aagtatctca aattaagtat gctgctaata atggagtcca 720

```

gatgatgact ttgatagtg aagttgagtt gatgaaagtt gccagagcac atcccaaagc 780
aaagttgggtt ttgcggttg cactgatga ttccaaagca gtctgtcgtc tcagtgtgaa 840
attcggtgcc acgctcagaa ccagcaggct ccttttggaa cgggcgaaag agctaaatat 900
cgatgttggtt ggtgtcagct tccatgtagg aagcggctgt accgatcctg agaccttcgt 960
gcaggcaatc tctgatgcc gctgtgtttt tgacatgggg gctgagggtg gtttcagcat 1020
gtatctgctt gatattggcg gtggctttcc tggatctgag gatgtgaaac ttaaatgtga 1080
agagatcacc ggcgtaatca acccagcgtt ggacaaatac tttccgtcag actctggagt 1140
gagaatcata gctgagcccg gcagatacta tgttgcacga gctttcacgc ttgcagttaa 1200
tatcattgcc aagaaaattg tattaagga acagacgggc tctgatgacg aagatgagtc 1260
gagtgagcag acctttatgt attatgtgaa tgatggcgtc tatggatcat ttaattgcat 1320
actctatgac cacgcacatg taaagccct tctgcaaaag agacctaaac cagatgagaa 1380
gtattattca tccagcatat ggggaccaac atgtgatggc ctgacatcga ttgttgagcg 1440
ctgtgacctg cctgaaatgc atgtgggtga ttggatgctc ttgaaaaca tgggcgctta 1500
cactgttgct gctgcctcta cgttcaatgg ctccagagg ccgacgatct actatgtgat 1560
gtcagggcct gcgtggcaac tcatgcagca attccagaac cccgacttcc caccogaagt 1620
agaggaacag gatgccagca ccctgcctgt gtcttgtgcc tgggagagtg ggatgaaacg 1680
ccacagagca gcctgtgctt cggctagtat taatgtgtag atagcactct ggtagctgtt 1740
aactgcaagt ttagcttgaa ttaagggatt tggggggacc atgtaactta attactgcta 1800
gttttgaaat gtctttgtaa gagtagggc gccatgatgc agccatatgg aagactagga 1860
tatgggtcac acttatctgt gttcctatgg aaactatttg aatatttgtt ttatatggat 1920
ttttattcac tcttcagaca cgctactcaa gactgcccct cagctgctga acaagcattt 1980
gtagcttgta caatggcaga atgggccaaa agcttagtgt tgtgacctgt ttttaaaata 2040
aagtatcttg aaataattag gc 2062

```

```

<210> 18
<211> 2989
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 18
aattcgggca cgagggtcct ccctccgag cagccgagcc ggacctgct ccccgggcgt 60
gtccgcggg ccccgccgc ggccgcagc gacagacagg cgtcccccgc agctccgcac 120
gggacccagg ccgcccggacc ccagcgcgg accaccctct gtccgccccg aggagtttgc 180
cgctgcccgg agcacctgc cacagatgga gctggaccac cggaccagcg gcgggctcca 240

```



cgctacccc	gggcccggg	gcgggcaggt	ggccaagccc	aacgtgatcc	tgcatatcgg	300
gaagtgccgg	gccgagatgc	tggagcacgt	gcggcggacg	caccggcacc	tgctggccga	360
ggtgtccaag	caggtggagc	gcgagctgaa	ggggctgcac	cggtcggtcg	ggaagctgga	420
gagcaacctg	gacggctacg	tgcccacgag	cgactcgcag	cgctggaaga	agtccatcaa	480
ggcctgcctg	tgccgctgcc	aggagaccat	cgccaacctg	gagcgcctggg	tcaagcgcga	540
gatgcacgtg	tggcgcgagg	tgtttctaccg	cctggagcgc	tgggccgacc	gcctggagtc	600
cacgggcggc	aagtaccggg	tgggcagcga	gtcagcccgc	cacaccgttt	ccgtgggcgt	660
ggggggtccc	gagagctact	gccacgaggc	agacggctac	gactacaccg	tcagccccta	720
cgccatcacc	ccgccccag	ccgctggcga	gctgcccggg	caggagcccc	ccgaggccca	780
gcagtaccag	ccgtgggtcc	ccggcgaggga	cgggcagccc	agccccggcg	tggacacgca	840
gatcttcgag	gaccttcgag	agttcctgag	ccacctagag	gagtacttgc	ggcaggtggg	900
cggctctgag	gagtactggc	tgtcccagat	ccagaatcac	atgaacgggc	cggccaagaa	960
gtggtgggag	ttcaagcagg	gctccgtgaa	gaactgggtg	gagttcaaga	aggagttcct	1020
gcagtacagc	gagggcacgc	tgtcccagaa	ggccatccag	cgggagctgg	acctgccgca	1080
gaagcagggc	gagccgctgg	accagttcct	gtggcgcaag	cgggacctgt	accagacgct	1140
ctacgtggac	gcggacgagg	aggagatcat	ccagtacgtg	gtgggcaccc	tgcatcccaa	1200
gctcaagcgt	ttcctgcgcc	acccctgcc	caagaccctg	gagcagctca	tccagagggg	1260
catggaggtg	caggatgacc	tggagcaggc	ggccgagccg	gccggccccc	acctcccggg	1320
ggaggatgag	gcggagaccc	tcacgcccgc	ccccaacagc	gagtccgtgg	ccagtgaccg	1380
gaccagccc	gagtagaggg	catcccggag	ccccagcct	gccactaca	tccagcctgt	1440
ggctttgccc	accaggactt	ttgagctggg	gctgactcct	gcaggggaag	ccctggtcca	1500
gctgggtgcc	ccctcgagct	ccgggcggac	tcgcacacac	tcgtgtcatc	cagatgtgag	1560
caccgcaccc	agcggcaaag	agccctcccc	cctgcagggc	tccacccatc	acctccctc	1620
cgtctgtctt	tccggcctgg	accccaccct	ccacactctc	aggccatcac	agaacacccc	1680
agcttcctca	ttctgctaca	acacccaggc	cctctggaca	tccagaaaac	caagtgtccg	1740
gatggcaggg	gccagcggcc	accaagctca	tgggacaccc	agagcagaag	ctagggcgaga	1800
gccaatgctg	agggagcctc	gacttccggc	gccgcgcgcc	tctcccggca	tccgcagagc	1860
cagctgacgc	cctccctgcc	tcccagggca	gctggccagc	ctcgggcagc	gcggcccccct	1920
cctcccaggg	gagagtagaa	gtcgcacacg	cagcagagca	gacctgatgt	cccgggtgctt	1980
cctggcccct	cagctccagt	gattcacgcc	cgctgggaga	agaatcagag	ctcagctcat	2040

gactcaccca tggcaggcgg aggggtcccag aggggctgag tcctcaaate cggctgaggc 2100
 agcagctggc accatcagag ccaggagagt gacaacaggt ctcaagggtc ccacaaagtc 2160
 tttgctgctg tgctgggcac caaccacccc tcaccttgca ggctgcctgc gtgggaggcg 2220
 aagtcccagg acagcccaga ggggggctac agagaggagt cggctgcagc agagggcagg 2280
 agccccagct tagccctgag cggcagcgcg aggaccaggg cctgccacta agcccgcccc 2340
 gctggccgcc agctgcccgt ccccagagcc actgcagcag gagtccgggc ctgcctccct 2400
 cccagcaggg aaaccccgcc cgctgccagg ccatcctctc tgccagagge tttcatgagc 2460
 cccaaggctg gggccacagc tcctaccctt gcccagcagc cctgagctca gctgcaggaa 2520
 ggacatccca gaagccatgg ctctggggc gcttccaggc attctgccct gccccgacac 2580
 cagaaccctg gtgctggtgg gccactagcg tctgcagcct aagcagggtc tggctcaggg 2640
 ttcacgttcc tgccttgctc actgggggac cagccctgca gaccactctg acaagtcttc 2700
 agcccacacc ctgccagccc cacagatttt atttttgcac ataagccata accaatcttc 2760
 aaggctggca caggcttttg ggaagccctg gagcctgtga agaccctgga aacctcatga 2820
 ggctgtggcc aaccctgcc ccttgcccca cacagaccag gccttaaagt tgggtccagg 2880
 ccctgtgcac cttaccccag agacagactc tttttgtaag attttgtaa taaaacactg 2940
 aaacttcaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 2989

<210> 19
 <211> 2365
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 19
 gaaacggccc gagaagctcg cccggagAAC ggggaggaat atgctgtgga gtcctctgc 60
 catataaaca aaaagaggaa atctttcaaa catggctgaa gcaaagacc actggcttgg 120
 agcagccctg tctcttatcc ctttaatttt cctcatctct ggggctgaag cagcttcatt 180
 tcagagaaac cagctgcttc agaaagaacc agacctcagg ttggaaaatg tccaaaagtt 240
 tcccagtcct gaaatgatca gggctttgga gtacatagaa aacctccgac aacaagctca 300
 taaggaagaa agcagcccag attataatcc ctaccaaggt gtctctgtcc cccttcagca 360
 aaaagaaaat ggcgatgaaa gccacttgcc cgagagggat tactgagtg aagaagactg 420
 gatgagaata atactogaag ctttgagaca ggctgaaaat gagcctcagt ctgcaccaa 480
 agaaaataag ccctatgcct tgaattcaga aaagaacttt ccaatggaca tgagtgatga 540
 ttatgagaca cagcagtggc cagaaagaaa gcttaagcac atgcaattcc ctctatgta 600
 tgaagagaat tccagggata acccctttaa acgcacaaat gaaatagtgg aggaacaata 660

tactcctcaa agccttgcta cattggaatc tgtcttccaa gagctgggga aactgacagg	720
accaaacaac cagaaacgtg agaggatgga tgaggagcaa aaactttata cggatgatga	780
agatgatatc tacaaggcta ataacattgc ctatgaagat gtggtcgggg gagaagactg	840
gaaccagta gaggagaaaa tagagagtca aaccagga gaggtgagag acagcaaaga	900
gaatatagga aaaaatgaac aaatcaacga tgagatgaaa cgctcagggc agcttggcat	960
ccaggaagaa gatcttcgga aagagagtaa agaccaactc tcagatgatg tctccaaagt	1020
aattgcctat ttgaaaaggt tagtaaattgc tgcaggaagt gggagggttac agaatgggca	1080
aaatggggaa agggccacca ggctttttga gaaacctott gattctcagt ctatttatca	1140
gctgattgaa atctcaagga atttacagat acccccagaa gacttaattg agatgctcaa	1200
aactggggag aagccgaatg gatcagtgga accggagcgg gagcttgacc ttctgttgga	1260
cctagatgac atctcagagg ctgacttaga ccatccagac ctgttccaaa ataggatgct	1320
ctccaagagt ggctacccta aaacacctgg tctgtctggg actgaggccc taccagacgg	1380
gctcagtgtt gaggatattt taaatctttt agggatggag agtgcagcaa atcagaaaac	1440
gtcgtatttt cccaatccat ataaccagga gaaagttctg ccaaggctcc cttatggtgc	1500
tggaagatct agatcgaacc agcttcccaa agctgcctgg attccacatg ttgaaaacag	1560
acagatggca tatgaaaacc tgaacgacaa ggatcaagaa ttaggtgagt acttggccag	1620
gatgctagtt aaataccctg agatcattaa ttcaaaccaa gtgaagcgag ttctgtgtca	1680
aggctcatct gaagatgacc tgcaggaaga ggaacaaatt gagcaggcca tcaaagagca	1740
tttgaatcaa ggcagctctc aggagactga caagctggcc ccggtgagca aaaggttccc	1800
tgtggggccc cogaagaatg atgatacccc aaataggcag tactgggatg aagatctgtt	1860
aatgaaagtg ctggaatacc tcaatcaaga aaaggcagaa aagggaaggg agcatattgc	1920
taagagagca atggaaaata tgtaagctgc tttcattaat taccctactt tcattcctcc	1980
cacccaagc aaatcccaac atttctcttc agtgtgttga cttctatcct gttaacactg	2040
taatattctt aaatgatgta caggcagatg aaaccaggtc actggggagt ctgcttcatt	2100
tcctctgagc tgttatcttg tgtatggata tgtgtaaagt ttatgactcc ttgataaaaa	2160
atttattatg tccattattc aagaaagata tctatgactg tgtttaatag tatatcta	2220
ggctgtggca ttgttgatgc tcacatatga taaaaaagtg tcctataatt ctattgaaag	2280
tttttaatat ttattgaatt attttggtac tgtctgtagc gttttgtgga gtactggacc	2340
aaaaaaataa agcattataa atata	2365

<210> 20

<211> 2825

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 20

```

gtacggcttc cgggtggcggg acgcgggggcc gcgcacgcgg gaaaagcttc cccgggtgtcc      60
ccccatcccc ctccccgcgc cccccccgcg tccccccagc gcgcccacct ctgcgcgcgg      120
ggccctcgcg aggccgcagc ctgaggagat tcccaacctg ctgagcatcc gcacacccac      180
tcaggagttg gggcccagct ccagtttac ttggtttccc ttgtgcagcc tggggctctg      240
cccaggccac cacaggcagg ggtcgacatg gcagagacac tggagttcaa cgacgtctat      300
caggaggtga aaggttccat gaatgatggt cgactgaggt tgagccgtca gggcatcatc      360
ttcaagaata gcaagacagg caaagtggac aacatccagg ctggggagtt aacagaaggt      420
atctggcgcc gtgttgctct gggccatgga cttaaactgc ttacaaagaa tggccatgtc      480
tacaagtatg atggcttccg agaatcggag tttgagaaac tctctgattt cttcaaaaact      540
cactatcgcc ttgagctaat ggagaaggac ctttgtgtga agggctggaa ctggggggaca      600
gtgaaatttg gtgggcagct gctttccttt gacattggtg accagccagt ctttgagata      660
cccctcagca atgtgtccca gtgcaccaca ggcaagaatg aggtgacact ggaattccac      720
caaaacgatg acgcagaggt gtctctcatg gaggtgcgt tctacgtccc acccaccag      780
gaggatggtg tggaccctgt tgaggccttt gcccagaatg tgttgtcaaa ggcggatgta      840
atccaggcca cgggagatgc catctgcac ttccgggagc tgcagtgtct gactcctcgt      900
ggtcgttatg acattcggat ctaccccacc tttctgcacc tgcattggcaa gacctttgac      960
tacaagatcc cctacaccac agtactgcgt ctgtttttgt taccacaaa ggaccagcgc     1020
cagatgttct ttgtgatcag cctggatccc ccaatcaagc aaggccaaac tcgctaccac     1080
ttcctgatcc tcctcttctc caaggacgag gacatttcgt tgactctgaa catgaacgag     1140
gaagaagtgg agaagcgctt tgagggtcgg ctcaccaaga acatgtcagg atccctctat     1200
gagatggtca gccgggtcat gaaagcactg gtaaaccgca agatcacagt gccaggcaac     1260
ttccaagggc actcaggggc ccagtgcatt acctgttcct .acaaggcaag ctcaggactg     1320
ctctacccgc tggagcgggg cttcatctac gtccacaagc cacctgtgca catccgcttc     1380
gatgagatct cctttgtcaa ctttgctcgt ggtaccacta ctactcgttc ctttgacttt     1440
gaaattgaga ccaagcaggg cactcagtat accttcagca gcattgagag ggaggagtac     1500
gggaaactgt ttgattttgt caacgcgaaa aagctcaaca tcaaaaaccg aggattgaaa     1560
gagggcatga acccaagcta cgatgaatat gctgactctg atgaggacca gcatgatgcc     1620
tacttgagga ggatgaagga ggaaggcaag atccgggagg agaatgccaa tgacagcagc     1680
gatgactcag gagaagaaac cgatgagtca ttcaaccag gtgaagagga ggaagatgtg     1740

```

gcagaggagt ttgacagcaa cgcctctgcc agctcctcca gtaatgaggg tgacagtgac	1800
cgggatgaga agaagcggaa acagctcaaa aaggccaaga tggccaagga ccgcaagagc	1860
cgcaagaagc ctgtggaggt gaagaagggc aaagacccca atgcccccaa gaggcccatg	1920
tctgcataca tgctgtggct caatgccagc cgagagaaga tcaagtcaga ccatcctggc	1980
atcagcatca cggatctttc caagaaggca ggcgagatct ggaagggaat gtccaaagag	2040
aagaaagagg agtgggatcg caaggctgag gatgccagga gggactatga aaaagccatg	2100
aaagaatatg aagggggccg aggcgagtct tctaagaggg acaagtcaaa gaagaagaag	2160
aaagtaaagg taaagatgga aaagaaatcc acgccctcta ggggctcatc atccaagtgc	2220
tcctcaaggc agctaagcga gagcttcaag agcaaagagt ttgtgtctag tgatgagagc	2280
tcttcgggag agaacaagag caaaaagaag aggaggagga gcgaggactc tgaagaagaa	2340
gaactagcca gtactcccc cagctcagag gactcagcgt caggatccga tgagtagaaa	2400
cggaggaagg ttctctttgc gcttgccctc tcacaccccc cgactcccca cccatatttt	2460
ggtagcagtt tctcctcatg aaatgcagtc cctggattct gtgccatctg aacatgctct	2520
cctgttggtg tgtatgtcac tagggcagtg gggagacgtc ttaactctgc tgcttcccaa	2580
ggatggctgt ttataatttg gggagagata ggggtggagg cagggaatg caggatccaa	2640
atcctcatct tactttcccg accttaagga tgtagctgct gcttgtcctg ttcaagttgc	2700
tggagcaggg gtcattgtgag gccaggcctg tagctcctac ctggggccta tttctacttt	2760
cattttgtat ttctggctctg tgaaaatgat ttaataaagg gaactgactt tggaaaccaa	2820
aaaaa	2825

<210> 21
 <211> 10488
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 21	
aagagttttc ctccgcagct ctgagtcctcc acttttttgg tggagaaagg ctgcaaaaag	60
aaaaagagac gcagtgagtg ggaaaagtat gcatectatt caaacctaata tgaatcgagg	120
agcccaggga cacacgcctt caggtttgct caggggttca tatttggtgc ttagacaaat	180
tcaaaatgag gaaacatcgg cacttgccct tagtggccgt cttttgcctc tttctctcag	240
gctttcctac aactcatgcc cagcagcagc aagcagatgt caaaaatggg gcggctgctg	300
atataatatt tctagtggat tcctcttggg ccattggaga ggaacatttc caacttgttc	360
gagagtttct atatgatgtt gtaaaatcct tagctgtggg agaaaatgat ttccattttg	420
ctctgggtcca gttcaacgga aaccacata ccgagttcct gttaaatacg taccgtacta	480

aacaagaagt cttttctcat atttccaaca tgtcttatat tgggggaacc aatcagactg 540
gaaaaggatt agaatacata atgcaaagcc acctcaccaa ggctgctgga agccgggccc 600
gtgacggagt ccttcaggtt atcgtagtgt taactgatgg aactcgaag gatggccttg 660
ctctgccctc agcggaactt aagtctgctg atgttaacgt gtttgcaatt ggagttgagg 720
atgcagatga aggagcgtta aaagaaatag caagtgaacc gctcaatatg catatgttca 780
acctagagaa ttttacctca cttcatgaca tagtaggaaa cttagtgtcc tgtgtgcatt 840
catccgtgag tccagaaagg gctggggaca cggaaaccct taaagacatc acagcacaag 900
actctgctga cattatcttc cttattgatg gatcaaaca caccggaagt gtcaatttcg 960
cagtcattct cgacttcctt gtaaactctc ttgagaaact cccaattgga actcagcaga 1020
tccgagtggg ggtgggccag tttagcgatg agcccagaac catgttttcc ttggacacct 1080
actccaccaa ggcccaggtt ctgggtgcag tgaaagccct cgggtttgct ggtggggagt 1140
tggccaatat cggcctcgcc cttgatttcg tgggtggaga ccacttcacc cgggcagggg 1200
gcagccgctt ggaggaaggg gtccccagg tgctggctct cataagtgc gggccttcta 1260
gtgacgagat tcgctacggg gtggtagcac tgaagcaggc tagcgtgttc tcattcggcc 1320
ttggagccca ggccgctcc agggcagagc ttcagcacat agctaccgat gacaacttgg 1380
tgtttactgt cccggaattc cgtagctttg gggacctcca ggagaaatta ctgccgtaca 1440
ttgttggcgt ggcccaaagg cacattgtct tgaaaccgcc aaccattgtc acacaagtca 1500
ttgaagtcaa caagagagac atagtcttcc tgggtggatgg ctcatctgca ctgggactgg 1560
ccaacttcaa tgccatccga gacttcattg ctaaagtcac ccagaggctg gaaatcggac 1620
aggatcttat ccaggtggca gtggcccagt atgcagacac tgtgaggcct gaattttatt 1680
tcaataccca tccaacaaaa agggaagtca taaccgctgt gcggaaaatg aagcccctgg 1740
acggctcggc cctgtacacg ggctctgctc tagactttgt tcgtaacaac ctattcacga 1800
gttcagccgg ctaccgggct gccaggggga ttctaagct tttgggtgctg atcacagggtg 1860
gtaagtccct agatgaaatc agccagcctg ccaggagct gaagagaagc agcataatgg 1920
cctttgccat tgggaacaag ggtgccgatc aggtgagct ggaagagatc gctttcgact 1980
cctccctggg gttcatccca gctgagttcc gagccgccc attgcaaggc atgctgcctg 2040
gcttgetggc acctctcagg accctctctg gaaccctga agttcactca aacaaaagag 2100
atatcatctt tcttttggat ggatcagcca acgttgga aaccaatttc ccttatgtgc 2160
gcgactttgt aatgaaccta gttaacagcc ttgatattgg aaatgacaat attcgtgttg 2220
gtttagtgca atttagtgac actcctgtaa cggagtcttc tttaaacaca taccagacca 2280

agtcagatat ccttgggtcat ctgaggcagc tgcagctcca gggagggttcg ggcctgaaca 2340
 caggctcagc cctaagctat gtctatgcc accacttcac ggaagctggc ggcagcagga 2400
 tccgtgaaca cgtgccgcag ctctgtcttc tgetcacagc tgggcagtct gaggactcct 2460
 atttgcaagc tgccaacgcc ttgacacgcg cgggcacacct gactttttgt gtgggagcta 2520
 gccaggcgaa taaggcagag cttgagcaga ttgcttttaa cccaagcctg gtgtatctca 2580
 tggatgattt cagctccctg ccagctttgc ctacgcagct gattcagccc ctaaccacat 2640
 atgttagtgg aggtgtggag gaagtaccac tcgctcagcc agagagcaag cgagacattc 2700
 tgttcctctt tgacggctca gccaatcttg tgggccagtt ccctgttgtc cgtgactttc 2760
 tctacaagat tatcgatgag ctcaatgtga agccagaggg gacccgaatt gcggtggctc 2820
 agtacagcga tgatgtcaag gtggagtccc gttttgatga gcaccagagt aagcctgaga 2880
 tctgaatct tgtgaagaga atgaagatca agacgggcaa agccctcaac ctgggctacg 2940
 cgctggacta tgcacagagg tacatttttg tgaagtctgc tggcagccgg atcgaggatg 3000
 gagtgttca gttcctggtg ctgctggctg caggaaggtc atctgaccgt gtggatgggc 3060
 cagcaagtaa cctgaagcag agtggggttg tgcctttcat cttccaagcc aagaacgcag 3120
 accctgctga gttagagcag atcgtgctgt ctccagcgtt tatcctggct gcagagtcgc 3180
 ttcccaagat tggagatctt catccacaga tagtgaatct cttaaaatca gtgcacaacg 3240
 gagcaccagc accagtttca ggtgaaaagg acgtggtgtt tctgcttgat ggctctgagg 3300
 gcgtcaggag cggcttcctt ctgttgaaag agtttgtcca gagagtgggtg gaaagcctgg 3360
 atgtgggcca ggaccgggtc cgcgtggccg tgggtgcagta cagcgaccgg accaggccccg 3420
 agttctacct gaattcatat atgaacaagc aggacgtcgt caacgctgtc cgccagctga 3480
 cctgctggg agggccgacc cccaacaccg gggccgccct ggagtttgtc ctgaggaaca 3540
 tcttggtcag ctctgcggga agcaggataa cagaagggtg gcccagctg ctgatcgtcc 3600
 tcacggccga caggctctggg gatgatgtgc ggaaccctc cgtggtcgtg aagaggggtg 3660
 gggctgtgcc cattggcatt ggcacggga acgctgacat cacagagatg cagaccatct 3720
 ccttcatccc ggactttgcc gtggccattc ccaccttcg ccagctgggg accgtccaac 3780
 aggtcatctc tgagaggggtg acccagctca cccgcgagga gctgagcagg ctgcagccgg 3840
 tgttgagcc tctaccgagc ccagggtgtg gtggcaagag ggacgtggtc tttctcatcg 3900
 atgggtccca aagtgccggg cctgagttcc agtacgttcg caccctcata gagaggctgg 3960
 ttgactacct ggacgtgggc tttgacacca cccgggtggc tgtcatocag ttcagcgatg 4020
 accccaaggc ggagttcctg ctgaacgcc attccagcaa ggatgaagtg cagaacgcgg 4080
 tgcagcggct gaggcccaag ggagggcggc agatcaacgt gggcaatgcc ctggagtaog 4140

tgtccaggaa catcttcaag aggcccctgg ggagccgcat tgaagagggc gtcccacagt	4200
tcctggtcct catctcgtct ggaaagtctg acgatgaggt ggtcgtcccc gcggtggagc	4260
tcaagcagtt tggcgtggcc cctttcacga tcgccaggaa cgcagaccag gaggagctgg	4320
tgaagatctc gctgagcccc gaatatgtgt tctcggtgag caccttccgg gagctgcccc	4380
gcctggagca gaaactgctg acgcccatac cgacctgac ctcagagcag atccagaagc	4440
tcttagccag cactcgctat ccacctccag cagttgagag tgatgctgca gacattgtct	4500
ttctgatcga cagctctgag ggagttaggc cagatggctt tgcacatatt cgagattttg	4560
ttagcaggat tgttcgaaga ctcaacatcg gccccagtaa agtgagagtt ggggtcgtgc	4620
agttcagcaa tgatgtcttc ccagaattct atctgaaaac ctacagatcc caggccccgg	4680
tgctggacgc catacggcgc ctgaggctca gaggggggtc cccactgaac actggcaagg	4740
ctctcgaatt tgtggcaaga aacctctttg ttaagtctgc ggggagtcgc atagaagacg	4800
gggtgcccc aacacctggtc ctggctctgg gtggaaaatc ccaggacgat gtgtccaggt	4860
tcgcccaggt gatccgttcc tcgggcattg tgagtttagg ggtaggagac cggaacatcg	4920
acagaacaga gctgcagacc atcaccaatg accccagact ggtcttcaca gtgcgagagt	4980
tcagagagct tcccaacata gaagaaagaa tcatgaactc gtttggaacc tccgcagcca	5040
ctcctgcacc tccaggggtg gacacccctc ctcttcacg gccagagaag aagaaagcag	5100
acattgtgtt cctggttgat ggttccatca acttcaggag ggacagtttc caggaagtgc	5160
ttcgttttgt gtctgaaata gtggacacag tttatgaaga tggcgactcc atccaagtgg	5220
ggcttgtcca gtacaactct gacccactg acgaattctt cctgaaggac ttctctacca	5280
agaggcagat tattgacgcc atcaacaaag tggctctaaa agggggaaga cagccaaca	5340
ctaagggtggg ccttgagcac ctgcgggtaa accactttgt gcctgaggca ggcagccgcc	5400
tggaccagcg ggtccctcag attgcctttg tgatcacggg aggaaagtcg gtggaagatg	5460
cacaggatgt gagcctggcc ctacaccaga ggggggtcaa agtgtttgct gttggagtga	5520
ggaatatcga ctcgaggag gttggaaaga tagcgtccaa cagcgccaca gcgttccgcg	5580
tgggcaacgt ccaggagctg tccgaactga gcgagcaagt tttggaaact ttgcatgatg	5640
cgatgcatga aaccttttgc cctggtgtaa ctgatgctgc caaagcttgt aatctggatg	5700
tgattctggg gtttgatggt tctagagacc agaattttt tgtggcccag aagggttcg	5760
agtccaaggt ggacgccatc ttgaacagaa tcagccagat gcacagggtc agctgcagcg	5820
gtggccgctc gccaccgtg cgtgtgtcag tggtyggcaa cacgcccctg ggcccgggtg	5880
aggcctttga ctttgacgag taccagccag agatgctcga gaagtccgg aacatgcgca	5940

gccagcacc	ctacgtcctc	acggaggaca	ccctgaaggt	ctacctgaac	aagttcagac	6000
agtccctcgcc	ggacagcgtg	aaggtgggtca	ttcattttac	tgatggagca	gacggagatc	6060
tggctgattt	acacagagca	tctgagaacc	tccgccaaaga	aggagtccgt	gccttgatcc	6120
tgggtgggcct	tgaacgagtg	gtcaacttgg	agcggctaata	gcatctggag	tttgggagag	6180
ggtttatgta	tgacaggccc	ctgaggctta	acttgctgga	cttggattat	gaactagcgg	6240
agcagcttga	caacattgcc	gagaaagctt	gctgtgggggt	tccctgcaag	tgctctgggc	6300
agagggggaga	ccgcggggccc	atcggcagca	tccgggccaaa	gggtattcct	ggagaagacg	6360
gctaccgagg	ctatcctggt	gatgaggggtg	gacccgggtga	gcgtgggtccg	cctgggtgtga	6420
acggcactca	aggtttccag	ggctgcccgg	gccagagagg	agtaaagggc	tctcggggat	6480
tcccaggaga	gaagggcgaa	gtaggagaaa	ttggactgga	tggctctggat	ggtgaagatg	6540
gagacaaagg	attgcctggt	tcttctggag	agaaaggga	tcctggaaga	aggggtgata	6600
aaggacctcg	aggagagaaa	ggagaaagag	gagatgttgg	gattcgaggg	gacccgggta	6660
accaggaca	agacagccag	gagagaggac	caaaggaga	aaccgggtgac	ctcggcccca	6720
tgggtgtccc	aggagagat	ggagtacctg	gaggacctgg	agaaactggg	aagaatggtg	6780
gctttggccg	aaggggaccc	cccggagcta	agggaacaa	gggcggtcct	ggccagccgg	6840
gctttgaggg	agagcagggg	accagaggtg	cacagggccc	agctggtcct	gctggtcctc	6900
cagggctgat	aggagaacaa	ggcatttctg	gacctagggg	aagcggaggt	gcccgtggcg	6960
ctcctggaga	acgaggcaga	accggtccac	tgggaagaaa	gggtgagccc	ggagagccag	7020
gaccaaagg	aggaatcggg	aaccggggcc	ctcgtgggga	gacgggagat	gacgggagag	7080
acggagttgg	cagtgaagga	cgcagaggca	aaaaaggaga	aagaggattt	cctggatacc	7140
caggaccaa	gggtaaccca	ggtgaacctg	ggctaaatgg	aacaacagga	cccaaaggca	7200
tcagaggccg	aaggggaaat	tccggacctc	cagggatagt	tggacagaag	gggagacctg	7260
gctaccoagg	accagctggt	ccaaggggca	acaggggcga	ctccatcgat	caatgtgccc	7320
tcattccaaag	catcaaagat	aatgcccctt	gctgttacgg	gcccctggag	tgccccgtct	7380
tcccaacaga	actagccttt	gctttagaca	cctctgaggg	agtcaaccaa	gacactttcg	7440
gccggatgcg	agatgtggtc	ttgagtattg	tgaatgtcct	gaccattgct	gagagcaact	7500
gcccagcggg	ggcccgggtg	gctgtgggtca	cctacaacaa	cgagggtgacc	acggagatcc	7560
ggtttgctga	ctccaagagg	aagtcgggtcc	tcctggacaa	gattaagaac	cttcaggtgg	7620
ctctgacatc	caaacagcag	agtctggaga	ctgccatgtc	gtttgtggcc	aggaacacat	7680
ttaagcgtgt	gaggaacgga	ttcctaata	ggaaagtggc	tgttttcttc	agcaacacac	7740
ccacaagagc	atccccacag	ctcagagagg	ctgtgctcaa	actctcagat	gcgggggatca	7800

cccccttggt	ccttacaagg	caggaagacc	ggcagctcat	caacgctttg	cagatcaata	7860
acacagcagt	ggggcatgcg	cttgctctgc	ctgcagggag	agacctcaca	gacttctctg	7920
agaatgtcct	cacgtgtcat	gtttgcttgg	acatctgcaa	catcgacca	tcctgtggat	7980
ttggcagttg	gaggccttcc	ttcagggaca	ggagagcggc	agggagtgat	gtggacatcg	8040
acatggcttt	catcttagac	agcgctgaga	ccaccaccct	gttccagttc	aatgagatga	8100
agaagtacat	agcgtacctg	gtcagacaac	tggacatgag	cccagatccc	aaggcctccc	8160
agcacttcgc	cagagtggca	gttggtgcgc	acgcgccttc	tgagtccgtg	gacaatgcc	8220
gcatgccacc	tgtgaagggt	gaattctccc	tgactgacta	tggctccaag	gagaagctgg	8280
tggacttcct	cagcagggga	atgacacagt	tgcagggaac	cagggcctta	ggcagtgcca	8340
ttgaatacac	catagagaat	gtctttgaaa	gtgccccaaa	cccacgggac	ctgaaaattg	8400
tggctcctgat	gctgacgggc	gaggtgcggg	agcagcagct	ggaggaggcc	cagagagtca	8460
tcctgcaggc	caaattgcaag	ggctacttct	tcgtggctct	gggcattggc	aggaaggtga	8520
acatcaagga	ggtatacacc	ttcgccagtg	agccaaacga	cgtcttcttc	aaattagtgg	8580
acaagtccac	cgagctcaac	gaggagcctt	tgatgcgctt	cgggaggctg	ttgccgtcct	8640
tcgtcagcag	tgaattgct	ttttacttgt	ccccagatat	caggaaacag	tgtgattgggt	8700
tccaagggga	ccaaccaca	aagaaccttg	tgaagtttgg	tcacaaacaa	gtaaatgttc	8760
cgaataacgt	tacttcaagt	cctacatcca	accagtgac	gacaacgaag	ccggtgacta	8820
cgacgaagcc	ggtgaccacc	acaacaaagc	ctgtaaccac	cacaacaaag	cctgtgacta	8880
ttataaatca	gccatctgtg	aagccagccg	ctgcaaagcc	ggccctgcg	aaacctgtgg	8940
ctgccaaagcc	tgtggccaca	aagacggcca	ctgttagacc	cccagtgccg	gtgaagccag	9000
caacagcagc	gaagcctgta	gcagcaaagc	cagcagctgt	aagaccccc	gctgctgctg	9060
caaaaccagt	ggcgaccaag	cctgaggtcc	ctaggccaca	ggcagccaaa	ccagctgcca	9120
ccaagccagc	caccactaag	ccggtggtta	agatgctccg	tgaagtccag	gtgtttgaga	9180
taacagagaa	cagcgccaaa	ctccactggg	agaggcctga	gccccccggg	ccttattttt	9240
atgacctcac	cgtcacctca	gcccattgat	agtcctctgt	tctgaagcag	aacctcacgg	9300
tcacggaccg	cgtcattgga	ggcctgctcg	ctgggcagac	ataccatgtg	gctgtggtct	9360
gctacctgag	gtctcaggtc	agagccacct	accacggaag	tttcagtaca	aagaaatctc	9420
agccccacc	tcacagcca	gcaaggctcag	cttctagttc	aaccatcaat	ctaattgtga	9480
gcacagaacc	attggctctc	actgaaacag	atatatgcaa	gttgccgaaa	gacgaaggaa	9540
cttgcaggga	tttcatatta	aaatgggtact	atgatccaaa	caccaaagc	tgtgcaagat	9600

tctggtatgg aggttgtggt ggaaacgaaa acaaatttgg atcacagaaa gaatgtgaaa 9660
 aggtttgccc tctgtgtctc gccaaacccc gagtcatcag tgtgatggga acctaagcgt 9720
 ggggtggccaa catcatatac ctcttgaaga agaaggagtc agccatcgcc aacttgtctc 9780
 tgtagaagct ccgggtgtag attcccttgc actgtatcat ttcattgctt gatttacact 9840
 cgaactcggg aggggaacatc ctgctgcatt acctatcagt atgggtgctaa tgtgtctgtg 9900
 gaccctcgct ctctgtctcc agcagttctc tcgaatactt tgaatgttgt gtaacagtta 9960
 gccactgctg gtgttttatgt gaacattcct atcaatccaa attccctctg gagtttcatg 10020
 ttatgcctgt tgcaggcaaa tgtaaagtct agaaaataat gcaaatgtca cggctactct 10080
 atatactttt gcttggttca ttttttttcc ctttttagtta agcatgactt tagatgggaa 10140
 gcctgtgtat cgtggagaaa caagagacca actttttcat tccctgcccc caatttccca 10200
 gactagattt caagctaatt ttctttttct gaagcctcta acaaatgatc tagttcagaa 10260
 ggaagcaaaa tcccttaatc tatgtgcacc gttgggacca atgccttaat taaagaattt 10320
 aaaaaagttg taatagagaa tatttttggc attcctctca atgttgtgtg tttttttttt 10380
 ttgtgtgctg gaggaggagg atttaatttt aattttaaaa tgtttaggaa atttatacaa 10440
 agaaactttt taataaagta tattgaaagt ttaaaaaaaaa aaaaaaaaa 10488

<210> 22
 <211> 1044
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 22
 gaattccctg aggaggcgaa tccggcgggt atcagagcca tcagaaccgc caccatgacg 60
 gtgggcaaga gcagcaagat gctgcagcat attgattaca ggatgaggtg catcctgcag 120
 gacggccgga tcttcattgg caccttcaag gcttttgaca agcacatgaa tttgatcctc 180
 tgtgactgtg atgagttcag aaagatcaag ccaaagaact ccaaacaagc agaaagggaa 240
 gagaagcgag tctcgggtct ggtgctgctg cgaggggaga atctggtctc aatgacagta 300
 gagggacctc ctcccaaaga tactgggtatt gctcgagttc cacttgctgg agctgccggg 360
 ggcccaggga tcggcagggc tgctggcaga ggaatcccag ctgggggttc catgccccag 420
 gctcctgcag gacttgctgg gccagtcctg ggggttggcg ggccatccca acaggtgatg 480
 accccacaag gaagaggtac tgttgagcc gctgcagctg ctgccacagc cagtattgcc 540
 ggggtcccaa ccagtagacc acctggcctg ggggttcctc cccacctat gggccgagga 600
 gcacccctc caggcatgat gggccacct cctgggtatga gacctctat gggccccca 660
 atggggatcc cccctggaag agggactcca atgggcatgc cccctccggg aatgcggcct 720

```

cctccccctg ggatgcgagg ccttctttga cccttggcca cagagtatgg aagtagctcc 780
gcagagggcg gggctcgatt cctcagggcc acgttaccac agacctgttt gtttcttatg 840
ctgttgttcg tggagtctca tgggattgtc tggtttccct tacagggccc cctcccccg 900
gaatgcgccc accaaggccc tagactcacc ttggccctcc tcagctccct gcctgtttcc 960
cgtaaggctg tacatagtcc ttttatctcc ttgtggccta tgaaactggg ttataataaa 1020
ctcttaagag aacattataa ttgc 1044

```

```

<210> 23
<211> 1475
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 23
gtcgacgcgg ccgcgctccg ctcccgtag taacttggct ccgggggctc cgctcgctg 60
cccgcacgcc gcccgccacc caggaccgcg ccgcccgcct ccgcccgtag caaaccttc 120
cgacggccct cgctgcgcaa gccgggacgc ctctcccccc tccgcccccg ccgcggaag 180
ttaagtttga agagggggga agaggggaac atggacatga agaggaggat ccacctggag 240
ctgaggaacc ggaccccggc agctgttcga gaacttgtct tggacaattg caaatcaaat 300
gatggaaaaa ttgagggtt aacagctgaa tttgtgaact tagagttcct cagtttaata 360
aatgtaggct tgatctcagt ttcaaacttc cccaagctgc cttaaattgaa aaagcttgaa 420
ctcagtgaaa atagaatctt tggagggtctg gacatgttag ctgaaaaact tccaaacttc 480
acacatctaa acttaagtgg aaataaactg aaagatatca gcaccttga acccttgaaa 540
aagttagaat gtctgaaaag cctggacctc tttaactgtg aggttaccaa cctgaatgac 600
taccgagaga gtgtcttcaa gtcctgccc cagcttacct acttgatgg ctatgacga 660
gaggaccagg aagcacctga ctcagatgcc gaggtggatg gtgtggatga agaggaggag 720
gacgaagaag gagaagatga ggaagacgag gacgatgagg atggtgaaga agaggagttt 780
gatgaagaag atgatgaaga tgaagatgta gaaggggatg aggacgacga tgaagtcagt 840
gaggaggaag aagaatttgg acttgatgaa gaagatgaag atgaggatga ggatgaagag 900
gaggaagaag gtgggaaagg tgaaaagagg aagagagaaa cagatgatga aggagaagat 960
gattaagacc ccagatgacc tgcagaaaca gaactgttca gtattgggtg gactgctcat 1020
ggattttgta gctgttttaa aaaaaaaaaa aggtagctgt gatacaaacc ccaggacacc 1080
caccaccca aagagccaaa gaatagttcc tgtgacattc cgccttcctt ccatgtagtc 1140
cctcttggtg atctaccacc aagcttgtgg acttcacccc aacaaaattg taagcgttgt 1200
taggtttttg tgtaagattc ttgctgtagc gtggatagct gtgattgggt agtcaaccgt 1260

```

ctgtggctac cagttacact gagattgtaa cagcattttt actttctgta caacaaaaaa 1320
 gctttgtaaa taaaatctta acattttggg tctgtttttt catgctttgc tttttaatta ...1380 ...
 ttattattat tttttttaca ttaggacatt ttatgtgaca actgcaaaa aagtattttt 1440
 aagaatttaa gcgaaataaa cagttactet ttggc 1475

<210> 24
 <211> 2690
 <212> DNA
 <213> .Homo sapiens

<400> 24
 gctcttttct cgggacggga gaggccgtgt agcgtcgccg ttactccgag gagataccag 60
 tcggtagagg agaagtcgag gttagagggg actgggaggc actttgctgt ctgcaatcga 120
 agttgagggg gcaaaaatgc agagtaataa aacttttaac ttggagaagc aaaaccatac 180
 tccaagaaag catcatcaac atcaccacca gcagcagcac caccagcagc aacagcagca 240
 gccgccacca ccgccaatac ctgcaaatgg gcaacaggcc agcagccaaa atgaaggctt 300
 gactattgac ctgaagaatt ttagaaaacc aggagagaag accttcaccc aacgaagccg 360
 tctttttgtg ggaaatcttc ctcccacat cactgaggaa gaaatgagga aactatttga 420
 gaaatatgga aaggcaggcg aagtcttcat tcataaggat aaaggatttg gctttatccg 480
 cttggaaacc cgaaccctag cggagattgc caaagtggag ctggacaata tgccactccg 540
 tggaaagcag ctgcgtgtgc gctttgcctg ccatagtgc tcccttacag ttcgaaacct 600
 tcctcagtat gtgtccaacg aactgctgga agaagccttt tctgtgtttg gccaggtaga 660
 gagggtctga gtcattgtgg atgatcgagg aaggccctca ggaaaaggca ttgttgagtt 720
 ctcagggaag ccagctgctc ggaaagctct ggacagatgc agtgaaggct ccttcctgct 780
 aaccacattt cctcgtcctg tgactgtgga gcccatggac cagttagatg atgaagaggg 840
 acttcagag aagctggtta taaaaaacca gcaatttcac aaggaacgag agcagccacc 900
 cagatttgca cagcctggct cctttgagta tgaatatgcc atgcgctgga aggcactcat 960
 tgagatggag aagcagcagc aggaccaagt ggaccgcaac atcaaggagg ctcgtagaaa 1020
 gctggagatg gagatggaag ctgcacgcca tgagcaccag gtcattgctaa tgagacagga 1080
 tttgatgagg cgccaagaag aacttcggag gatggaagag ctgcacaacc aagaggtgca 1140
 aaaacgaaag caactggagc tcaggcagga ggaagagcgc aggcgccgtg aagaagagat 1200
 gcggcggcac gaagaagaaa tgatgcggcg acacgaggaa ggattcaagg gaaccttccc 1260
 tgatgcgaga gagcaggaga ttcggatggg tcagatggct atgggaggtg ctatgggcat 1320
 aaacaacaga ggtgccatgc cccctgctcc tgtgccagct ggtaccccag ctctccagg 1380

acctgccact atgatgccgg atggaacttt gggattgacc ccaccaacaa ctgaacgctt 1440
 tggtcaggct gctacaatgg aaggaattgg ggcaattggg ggaactcctc ctgcattcaa 1500
 ccgtgcagct cctggagctg aatttgcccc aaacaaacgt cgcgatact aataagttgc 1560
 agtgtctagt ttctcaaaac ccttaaaaga aggacccttt ttggactagc cagaattcta 1620
 ccctggaaaa gtgttaggga ttccttccaa tagttagatc taccctgcct gtactactct 1680
 aagggtattcc ttccaatagt tagatctacc ctgcctgtac tactctaggg agtatgctgg 1740
 aggcagaggg caagggaggg gtggtattaa acaatgcaat tctgtgtggg atattgttta 1800
 atcagttctg tgtggtgcat tctgaagtc tctaatgtga ctgttgaggg cctggggaaa 1860
 ccatggcaaa gtggatccag ttagagccca ttaatcttga tcattccggg tttttttttt 1920
 tttgtccatc ttgtttcatt tgcttgcccc gcccccgaga cggagtctta ctctgtcgcc 1980
 caggctggag tgtagtggca tgatctcggc tcaactgcaat ctctgcctcc cgggttcaag 2040
 cttgtccagg ttgatcttga actcctgacc tegtgatcta cccacctcgg tctcccaaaa 2100
 tgctgggatt acaggggtga gccaccgtgc ccaacctcac ttgcttctta tctttacact 2160
 cccccagccc cagagaaact gccacataca ccacaaaaac caaacatgcc ccaatgacct 2220
 tagccccatt gctccattca ctcccagggtg agaattcagg caaacgtcca caaaggctac 2280
 aggcagcgta catacgggtc tggtataccc catatattac ccttcatgt cctaaagaag 2340
 acattttctc ttagagattt tcatcttagt gtatctttaa aaaaaaaatc ttgtgttaac 2400
 ttgctccat ctttttcttg gggtgaggga caccagggaa tgacctttt gtgtctatga 2460
 tgttgctgtt cacagctttt cttgataggc ctagtacaat cttgggaaca gggttactgt 2520
 atactgaagg tctgacagta gctcttagac tgcctatct taggtagtca tgctgtgcct 2580
 ttttttttct attggtgtac tgtgtttgat ttgtctcata tatttgaggt ttttctgaaa 2640
 aatggagcag taatgcagca tcaacctatt aaaatacttt taagcctttt 2690

<210> 25
 <211> 1828
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 25
 cagttacagg gagcaccacc agggaacatc tcggggagcc tgggtggaag ctgcaggctt 60
 agtctgtcgg ctgcgggtct ctgactgccc tgtggggagg gtcttgccct aacatccctt 120
 gcatttggct gcaaagaaat ctgcttgga gaaggggtta cgctgttttg ccgggcagaa 180
 actccgctga gcagaacttg ccgcagaat gctcctctg ttgctgagta tcatcgtcct 240
 ccacgtcgcg gtgctggtgc tgctgttcgt ctccacgac gtcagccaat ggatcgtggg 300

caatggacac gcaactgac tctggcagaa ctgtagcacc tcttcctcag gaaatgtcca 360
ccactgtttc tcatcatcac caaacgaatg gctgcagtct gtccaggcca ccatgatcct 420
gtcgatcacc ttcagcattc tgtctctgtt cctgttcttc tgccaactct tcaccctcac 480
caaggggggc aggtttttaca tcaactggaat cttccaaatt cttgctgggc tgtgcgtgat 540
gagtgcgcgc gccatctaca cggtagaggca cccggagtgg catctcaact cggattactc 600
ctacgggttc gcctacatcc tggcctgggt ggccttcccc ctggcccttc tcagcgggtgt 660
catctatgtg atcttgccga aacgcgaatg aggcgcaccag acggtctgtc tgaggctctg 720
agcgtacata gggaagggag gaagggaaaa cagaaagcag acaaagaaaa aagagctagc 780
ccaaaatccc aaactcaaac caaaccaaac agaaagcagt ggaggtgggg gttgctgttg 840
attgaagatg tatataatat ctccggttta taaaacctat ttataaactc ttttacatat 900
atgtacatag tattgtttgc tttttatgtt gaccatcagc ctctgtttga gccttaaaga 960
agtagctaag gaactttaca tcctaacagt ataatccagc tcagtatttt tgttttgttt 1020
tttgtttgtt tgttttgttt taccagaaa taagataact ccatctcgcc ccttcccttt 1080
catctgaaag aagatacctc cctcccagtc cacctcattt agaaaaccaa agtgtgggta 1140
gaaaccccaa atgtccaaaa gcccttttct ggtgggtgac ccagtgcac caacagaaac 1200
agccgctgcc cgaacctctg tgtgaagctt taocgcgcaca cggacaaaaat gcccaaactg 1260
gagcccttgc aaaaacacgg cttgtggcat tggcatactt gcccttacag gtggagtatc 1320
ttcgtcacac atctaaatga gaaatcagt acaacaagtc tttgaaatgg tgctatggat 1380
ttaccattcc ttattatcac taatcatcta aacaactcac tggaaatcca attaacaatt 1440
ttacaacata agatagaatg gagacctgaa taattctgtg taatataaat ggtttataac 1500
tgcttttgtg cctagctagg ctgctattat tactataatg agtaaatacat aaagccttca 1560
tcaactccac atttttctta cggctggagc atcagaacaa gcgtctagac tccttgggac 1620
cgtgagttcc tagagcttgg ctgggtctag gctgttctgt gcctccaagg actgtctggc 1680
aatgacttgt attggccacc aactgtagat gtatatatgg tgcccttctg atgctaagac 1740
tccagacctt ttgtttttgc tttgcatttt ctgattttat accaactgtg tggactaaga 1800
tgcattaaaa taaacatcag agtaactc 1828

<210> 26
<211> 500
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 26
gctctcagag gcagcgtgcg ggtgtgctct ttgtgaaatt ccaccatggc gtaccgtggc 60

caggggtcaga aagtgcagaa gggtatggtg cagcccatca acctcatctt cagatactta	120
caaaatagat cgcggattca ggtgtggctc tatgagcaag tgaatatgcg gatagaaggc	180
tgtatcattg gttttgatga gtatatgaac cttgtattag atgatgcaga agagattcat	240
tctaaaacaa agtcaagaaa acaactgggt cggatcatgc taaaaggaga taatattact	300
ctgctacaaa gtgtctccaa ctagaaatga tcaatgaagt gagaaattgt tgagaaggat	360
acagtttggt tttagatgtc ctttgtccaa tgtgaacatt tattcatatt gttttgatta	420
ccctcgtgtt actacaagat ggcaataaat actatgggat tgtttgtatt aaaaaattta	480
cattgcttct taaaaaaaaa	500

<210> 27
 <211> 4661
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 27	
gctggacttg cctgcggtga cacctgctcc cctctgagag cttcaggttc tccggcctgc	60
cttcactggt ttgtgtccag agccggactg attctctcaa tttgcgatct tcagcctggt	120
aaacaagaaa acgaaaaacc ccttcagaa aacatggatg catttgaaaa agtgagaaca	180
aaattagaaa cacagccaca agaagaatat gaaatcatca atgtggaagt taaacatggt	240
ggttttgttt attaccaaga aggttggtgc ttggttcggt ccaaagatga agaagcagac	300
aatgataatt atgaagtttt attcaatttg gaggaactta agttagacca gcccttcatt	360
gattgtatca gagttgctcc agatgaaaaa tatgtggctg ccaagataag aactgaagat	420
tctgaagcat ctacctgtgt aattataaag ctacgcgatc agcccgtaat ggaagcttct	480
ttcccgaatg tgtccagttt tgaatgggtg aaggacgagg aagatgaaga tgttttatct	540
tacaccttcc agaggaacct tcgctgtcat gacgtatatc gagccacttt tgggtgataac	600
aaacgtaatg aacgctttta cacagaaaaa gacccaagct actttgtttt cttttatctt	660
acaaaagaca gtcgtttcct caccataaat attatgaaca agactacttc tgaagtgtgg	720
ttgatagatg gcctgagccc ttgggaccca ccagtactta tccagaagcg aatacatggg	780
gtcctttact atgttgaaca cagagatgat gaattataca ttctcactaa tgttggagaa	840
cctacagaat ttaagctaag gagaacagcg gctgataccc ctgcaattat gaattgggat	900
ttatttttta caatgaagag aaatacaaaa gtgatagact tggacatggt taaggatcac	960
tgtgttctat ttctgaagca cagcaatctc ctttatgtta atgtgattgg tctggctgat	1020
gattcagttc ggtctctaaa gctccctcct tgggcctgtg gattcataat ggatacaaat	1080
tctgacccaa agaactgccc ctttcaactt tgctctccaa tacgtccccc aaaatattac	1140

acatacaagt ttgcagaagg caaactgttt gaggaactg ggcatagaaga cccaatcaca 1200

... .. aagactagtc gcgtttttacg tctagaagcc aaaagcaagg atggaaaatt agtgccaatg ...1260... ..

actgttttcc acaaaactga ctctgaggac ttgcagaaga aacctctctt ggtacatgta 1320

tatggagctt atggaatgga tttgaaaatg aatttcaggc ctgagaggcg ggtcctggtg 1380

gatgatggat ggatattagc atactgccat gttcgagggtg gtggtgagtt aggcctccag 1440

tggcacgctg atggccgcct aactaaaaaa ctcaatggcc ttgctgattt agaggcttgc 1500

attaagacgc ttcattggcca aggcttttct cagccaagtc taacaacctt gactgctttc 1560

agtgtggag ggggtgcttgc aggagcattg tgtaattcta atccagagct ggtgagagcg 1620

gtgacttttg aggcaccttt cttggatgtt ctcaacacca tgatggacac tacacttcct 1680

ctgacattag aagaattaga agaattgggg aatccttcat ctgatgaaaa acacaagaac 1740

tacataaaaac gttactgtcc ctatcaaaat attaaacctc agcattatcc ttcaattcac 1800

ataacggcat atgaaaacga tgaacgggta cctctgaaag gaattgtaag ttatactgag 1860

aaactcaagg aagccatcgc ggagcatgct aaggacacag gtgaaggcta tcagacctt 1920

aatattattc tagatattca gcctggaggc aatcatgtaa ttgaggattc tcacaaaaag 1980

attacagccc aaattaaatt cctgtacgag gaacttggac ttgacagcac cagtgttttc 2040

gaggatctta agaaatacct gaaattctga aacactgcat tcaactggga attggaaaca 2100

cactgaaata tttcatagtc ttacttccaa ttgagttagc aaaaaaaaaa ttaataactt 2160

gagactttta agttattaat tttttaaaat gtgcttctcc atctaaattt tgcttagtct 2220

acatctcact tgcttatact attcctccat tgatgcacat gcccat AAC ctaggaaagt 2280

agttttcaaa tcatgtctct tagaaggatg tggagtagag ggaagggaag gattggtgat 2340

agcagagctc caggcctccc ttccagtcag aacagttgag cagtttaca attagtgtcc 2400

tgctctttg ctagcaaatg ctttttagaca ctgtggcagt gagtcactct ctaatttcta 2460

tgactgcatt ttaagggaaa agataaaatt cttcccttta aaattcgta aagtttttga 2520

ataatctggg gtctaatgt gttctgggta tccctgattg atgctatctg aataaagtta 2580

taagctccta taagccataa tttactttta aacattttat ttttttcaaa acatttgaga 2640

acctttctta aagcggttac attcaagcta cagaaatata gaagaattaa tgattgttca 2700

ccaagcagca tgctgtacat gaagctatta caaatgttta caatccact gaaatgccag 2760

tgtcttcac tcttcataaa ggtgcctaac acgaggata cagtatgttc agtacactgg 2820

aatagcatgc tcgattggaa acaaagcatc tatctctgaa agctgttttg cgatgaagga 2880

gattcttcgt gttgtgttca aagatgagtc cctctccctt gtccagaaaa atgccacttg 2940

tatcaacttt actgcctttg tcggcagaat tggacttaa ccttattctt atttttagcgg 3000

```

gaaggcccgga aatcatatta tgtagattta acagtgttga ttctccaaaa ttcagaacca 3060
cgataaagat tctgtcgatg ccatccagct ctcttgtgta cacaacatag tggctgtcat 3120
tcttcaaagt gcaaaaccag cccctgttga ggagtagctc attggcatga agtagactta 3180
aatcttgata taacttcaaa gccgatctgg gctgagtctt ttggacctat ttttttaaaa 3240
aagtatttac gtaagtgttt gattctaaga attgtttgta agtattttta atatattgta 3300
aggagttatt taccctaaaac acttgctcca attttgcccc ttataattgc caaattgtaa 3360
gcatcaataa gtaggtaaga acaatttata taaaaactga tagaaatgac aaattcgggg 3420
tttcggcttg tccgggagtc aataagtacg cacagtgtc tgctacattg tagagtttct 3480
gtagagatca aatttgactc cacttttagga gtcccaaagc aaatgtccat gtctaagatg 3540
aatatttaac ttgcatagtc attctgtgct atattgtaac tgccagatgg ccagaaagaa 3600
ggcaacagtg gactcagact tctgaggaat ttgggtttgt tcccctttgt agactaatgt 3660
gtaggttgct gttgtgcgaa gatcgtgtaa ctttagcaga catgtatttc ttgcacagct 3720
aatagaagac aaagttgaaa aaaaggatgc aaaataaaaa gctgcctaag gtgaaagtta 3780
gaaattgtag actttttttt accataatag tatgtgttca ttgaagatga tttgggttta 3840
ttttacagct atataaaaca taatttgatg atgtacttct aacctttcaa gcattttctg 3900
ttattgacta tataatatag cctccataaa tgtttttaat gacaatattc tgttgaacgg 3960
ttgtaccata ctccagccatg ccttttcatt ttgacgatag tgtttcta attttgtatt 4020
tttattcccc tccccccatt tttgtattac ttaagataga ttatcagaaa gacagttact 4080
ttgtcaaaga gtatgggcac ttgatacata atgccaaatt attcttcata agagctgttg 4140
ccaaatcagt gataatgttc atttaattgt attcttgcca gccatgttta ctgggggtgat 4200
agttgttatt gtggttggtta ttgttcttta ggggtagggt cccaatatgt ggtctttaa 4260
taattatcta atggtgttta aaaagatgtt tattctgttt gtcaggtaca aagatattta 4320
tgatacatgt atgacttgtc taagttatta acattttctc tagccttagg taatgcatga 4380
aagcacatgt ttcagtgcc aacacataag aagtgcccg taagtgttag ctattattgt 4440
ctacttgagt tactactttc taaaagtatg ttgaagtctt tttctgtaat tgcagatttg 4500
ttgattttgc atttgagtat tttctatatt ttgaagctgt tagatgcata gtcattgatt 4560
ttggtggaat gttttatcaa tttttgaaa ttgcctttgt ctcatataat gcttttcata 4620
ttgaactata ttttgtctgc tattaataac ttccaagcct g 4661

```

```

<210> 28
<211> 1135
<212> DNA

```

<213> Homo sapiens

<400> 28

ggatccggca	acgaaggtag	catggccgga	ctccggagcc	gcacaaacca	gggctcgcca	60
tgaagccagg	attcagtcct	cgtgggggtg	gctttggcgg	ccgagggggc	tttggtagcc	120
gtggtggtcg	tggaggccga	gggggctttg	gcggggggcc	aggtaggggc	ggaggcttta	180
gaggtagtgg	acgaggagga	ggtggaggcg	gcggcgggcg	tggaggagga	ggaagagggt	240
gtggaggctt	ccattctggt	ggcaaccggg	gtcgtggtag	gggaggaaaa	agaggaaacc	300
agtcggggaa	gaatgtgatg	gtggagccgc	atcgcatga	gggtgtcttc	atttgcagag	360
gaaaggaaga	tgcactgggc	accaagaacc	tggtagctgg	ggaatcagtt	tatggagaga	420
agagagtctc	gatttcggaa	ggagatgaca	aaattgagta	ccgagcctgg	aacccttcc	480
gctccaagct	agcagcagca	atcctgggtg	gtgtggacca	gatccacatc	aaaccggggg	540
ctaaggttct	ctacctcggg	gctgcctcgg	gcaccacggg	ctcccatgtc	tctgacatcg	600
ttggtagcga	tggtagtagc	tatgcagtag	agttctccca	ccgctctggc	cgtgacctca	660
ttaacttggc	caagaagagg	accaacatca	ttcctgtgat	cgaggatgct	cgacaccac	720
acaaataccg	catgctcatc	gcaatggtag	atgtgatctt	tgctgatgtg	gccagaccag	780
accagaccgc	gattgtggcc	ctgaatgccc	acaccttctt	gcgtaatgga	ggacactttg	840
tgatttccat	taaggccaac	tgcattgact	ccacagcctc	agccgaggcc	gtgtttgcct	900
ccgaagtga	aaagatgcaa	caggagaaca	tgaagccgca	ggagcagttg	acccttgagc	960
catatgaaag	agaccatgcc	gtggtcgtgg	gagtgtagag	gccaccccc	aaggtagaaga	1020
actgaagtgc	agcgtgtca	ggattgcgag	agatgtgtgt	tgatactgtt	gcacgtgtgt	1080
ttttctatta	aaagactcat	ccgtcaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaaa	1135

<210> 29

<211> 6734

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 29

cccagttgtc	tgcgggctgc	ggggagctaa	gtcccagat	tggaggaggc	tggctctggt	60
cttcgatgca	caggagtggc	cgttatggaa	cgcagcagca	gcgtgcaggg	tcaaagacag	120
ccggcccccc	atgtcagtag	tctaggatgg	ccagtgaagg	caccaacatc	ccaagtctgt	180
tggtagcga	gattgacaag	cagtttctga	tttgcagtag	atgcctggaa	cggtacaaga	240
atcccaagg	tctccctgt	ctgcacactt	tctgcgagag	gtgcctgcag	aactacattc	300
ctgcccacag	tttaaccctc	tctgcccag	tgtgccgcca	gacctccatc	ctgcccagaga	360
aaggggtggc	cgcgtccag	aacaatttct	tcatcacaaa	cctgatggac	gtgctgcagc	420

gaactccagg cagcaacgct gaggagtctt ccatcctgga gacagtcact gctgtggctg 480
 cgggaaagcc tctctcttgc ccaaaccacg atgggaatgt gatggaattt tactgccagt 540
 cctgtgagac tgccatgtgt cgggagtgca cggaggggga gcacgcagag caccacacag 600
 ttccactcaa ggatgtggtg gaacagcaca aggcctcgct ccagggtccag ctggatgctg 660
 tcaacaaaag gctcccagaa atagattctg ctcttcagtt catctctgaa atcattcattc 720
 agttaaccaa ccaaaggcc agcatcgtag atgacattca ttccaccttt gatgagctcc 780
 agaagacttt aaatgtgctg aagagtgtgc tgcttatgga attggagggtc aactatggcc 840
 tcaaacacaa agtcctccag tcgcagctgg atactctgct ccaggggcag gagagcatta 900
 agagctgcag caacttcaca gcgcaggccc tcaaccatgg cacggagacc gaggtcctac 960
 tgggtgaagaa gcagatgagc gagaagctga acgagctggc cgaccaggac ttccccttgc 1020
 accgcggga gaacgaccag ctggatttca tcgtggaaac cgaggggctg aagaagtcca 1080
 tccacaacct cgggacgata ttaaccacca acgccgttgc ctccagagaca gtggccacgg 1140
 gcgaggggct gcggcagacc atcatcgggc agcccatgtc cgtcaccatc accaccaagg 1200
 acaaagacgg tgagctgtgc aaaaccggca acgcctacct caccgccgaa ctgagcacc 1260
 ccgacgggag cgtggcagac ggggagatcc tggacaacaa gaacggcacc tatgagtttt 1320
 tgtacactgt ccagaaggaa ggggacttta ccctgtctct gagactctat gaccagcaca 1380
 tccgaggcag cccgtttaag ctgaaagtga tccgatccgc tgatgtgtct cccaccacag 1440
 aaggcgtgaa gaggcgcgtt aagtccccgg ggagcggcca cgtcaagcag aaagctgtga 1500
 aaagaccgc aagcatgtac agcactggaa aacgaaaaga gaatcccatc gaagacgatt 1560
 tgatctttcg agtgggtacc aaaggaagaa ataaaggaga gtttacaat ctccaggggg 1620
 tagctgcac tacaaatgga aagatattaa ttgcagacag taacaaccaa tgtgtgcaga 1680
 tattttccaa tgatggccag ttcaaaagtc gttttggcat acggggacgc tctccggggc 1740
 agctgcagcg gccacagga gtggctgtac atccagtggt ggacataatc attgccgatt 1800
 atgataataa atgggtcagc attttctcct ccgatggga atttaagaca aaaattggat 1860
 caggaaagct gatgggaccc aaaggagttt ctgtggaccg caatgggcac attattgttg 1920
 tggacaacaa ggcgtgctgc gtgtttatct tccagccaaa cgggaaaata gtcaccagg 1980
 ttggtagccg aggaaatggg gacaggcagt ttgcagggtc ccattttgca gctgtaaata 2040
 gcaataatga gattattatt acagatttcc ataattcattc tgtcaagggtg tttaatcagg 2100
 aaggagaatt catgttgaag tttggctcaa atggagaagg aaatgggcag tttaatgctc 2160
 caacaggtgt agcagtggat tcaaattgaa acatcattgt ggccgactgg ggaaacagca 2220

ggatccaggt ttttgatggg agtggatcat ttttgtccta cattaacaca tctgctgacc 2280
 cactctatgg cccccaaggg ctggccctaa cttcagatgg tcatgttgtg gttgcagact 2340
 ctggaaatca ctgtttcaaa gtctatcgat acttacagta atgggtgggca ggtggatacc 2400
 cgcttccatg gtcttgcact ataaactgga atggatttct caatgcggga ccagattatg 2460
 actagagttt ttatgccaga aggaatcatt ggtgaacttt ccaaggttat ttctgaatgt 2520
 aacaatttcc ttaaaaatga cttatccaat ttctgtattt cacctttagg gttaaaaaaa 2580
 actcttctac tgaatctata aaaactgcag ttttacatct gtgaactatg gcttaaggga 2640
 caggatttat gtagctaaac taattttgca aatcaaacag acacttaaaa aaactagcat 2700
 atgtaaaggt attcgttaat cctgtgaatg gtagcttttg cacagaactt ccaaaagcaa 2760
 aacaaaaaca aaatctattg tagttatata cttcatttaa cctaggtcac aagaccaggg 2820
 gaatcttcta acctcacttt tacagtaggt attactcttg tgacattttt ttggttatca 2880
 acaactaat ataaattact ttggaaaaag taaggctgtc ttgcaaatg atcccagctc 2940
 tgattagcag ccctctggag ttcagaactt aagtatcagt gcaaatttct caacctttct 3000
 gggttagaca aagatccttt tttgtgtgtt cttttcacca cccctttggc tcaccttgta 3060
 tcagcaaaca aagtacttct tcagggaaac ctgaaatttc taatgccttg aaaagcatat 3120
 tacaaaagta atgctacctt ttgggaaaca aactgccccg ttaactccag atcattgcac 3180
 tggaatgtaa tcaagaaagt tagtcatgtt ttatgtacca tgttttcaca cgtgtctctt 3240
 ctcttcgact tcctgaaagc gaaagcttta cctcctgcaa atgtcagcac atgtagtagg 3300
 acaccagtat cctaggacag agagccataa gtagcccttt ggaggactga tgggtgtcaac 3360
 caaaggcatg tgattgatta atgattcccc cttagaaagc aagtgttacc aaagtgtgtg 3420
 tatcttgaaa gcattacagg taaggcatg ttatggttat ttatcattgt ttaatgaata 3480
 gtagagggtg caagggacta tgtatacatg attagggtta gatagaatgt attatatata 3540
 tatatatata tacacacaca catatatata gotgaatctt tgggtgtattg aaataggcag 3600
 cactctgaaa gacagaagct tcgtccagcc actcttcagc acattccttt actaagcagt 3660
 ttaaagccgt cctagtggag caagccctaa agcagattta atttttgcca tttccaaga 3720
 atgacgggtg tggcttttag tcagaaaatg gccttctgtg ctttcaaaaa aaaaacaaaa 3780
 aaaaaaccac acacacacat aaaaaacca acaggtaaaa ataaaagttg aacttgagtt 3840
 acatttaatt taaatataaa tgcattttga gaaatgttaa gaacaattta gtcaatcgtt 3900
 catctgtcat tggtagtga aaataagctg tggctctattt ccactgttta attttotact 3960
 cagttctacc aaataggatg tcatgtttga catttttgat agtgactttg gggctctctt 4020
 cactgaaagc accttagaac tgtactataa gaaaacattt cccctatgta taattatatg 4080

aatgtgatgt ttattgctta ttaatttata attcagtcot tctctatata ggacttctta	4140
aaatttagaa gggaaatcta gctacttcaa attgtctgtt aaatttatta tgcccaaate	4200
aacctctgaa aaaagggtttt tccaggaaga ttacatttta ggtttaatat ttttttagtt	4260
aggtagagtt ttaaaaaata cttgagcctg tccgtgataa agctataaaa ttcaataact	4320
ttttagaatg ttaaatgaag acactgtttc ctaacatcag tgagatacat ctttgaattt	4380
aaacattcat atttactgag tacctactag gtaccaagta ctcttttagg cactggaaat	4440
acagtgatgg acaaaacagg taaaaaatcg ctgccccctc agagctgaca ttctgggggtg	4500
ggaatttcat tttgccacgt actaacgttc tgcacaaaag acaggctaga ctcttgtcta	4560
gattgtttaa aagaaacttt tcaaattggt tacattaatt ttagtttatt ttcaacaagta	4620
aaaatggctt tttattttaga ttctttctgt cccaggctgt tgatcttaaa actagttgat	4680
ttaaagagtt tttttgcaca acatttcaat tatatttgtg aacttagaaa ttaacttaca	4740
atctaaccag ccatcatatc atatcctatc aggctagata tctcaatagt agactgaata	4800
caaagctaatt tttttttaca tgtcaatatt ggcacaaact ggaatgaaag aatagtttga	4860
ttcagacctg ctccactatg tgttgctaaa acacatgcta tgagcactcg aggaaacact	4920
atatttttct caaaaaatat gtgattatat atgttaaagt atagataaca ttccacactt	4980
ggatacatat gtgcatttac tgtatttctt ggtaagcata tttttggggg aaagtgtctgc	5040
tgatatgata caagtagaca aaatttaaatt gaaattttgt cacattctat ggaaaatggt	5100
ttctggtaaa ctgagaagga tattaataa agtggctttt ttctgggcta ccattattgt	5160
ttgatttctc tttgtcaagt gtatagaacc tgtcatatc tcatgataag tagcactgaa	5220
aaattactca ttcaaatttc cctgtgggcac gtaaggcaaa atattgccgg ttgggatttc	5280
aaggtcagtg acgacgcatt tctctccagt acagaccccc cagccccctt tgctggacat	5340
ggggaggcag agagtcactt gaccatccag aaatacatga ctacaagtcc tttatgactg	5400
tttgccattt tttttaatgg tacttagtat ttgatcaaa ctttagtctc cagaactaaa	5460
caagtcccta agtttcctta ttttaattta ctgtgactag atttgaagca aataaatact	5520
ccagatccat gcagctagaa cacacttgct tccactacta aatatacagg gtatgtccta	5580
acatggagtt aactggaata gcagtacact agcaagtatc tgtgaatcct tagcactgac	5640
gggttaacag aatgctttg gtaataccta cttagttaat tggaggaagt agtaaataaa	5700
cattaggttaa tctgcagatt acttcaaatg ggaaaaatct tttttagtagac tctatagtac	5760
cctctctatt cactagcttc tgaaaaggga ggagtatttt tagtttgaca atttaataat	5820
ttaaaaacaa gacatctcca ggtaggaaaa aatgaaagct atttcatgca aacattatct	5880

aatttagctt aaaagtgaag gtggaataac tgttggtttc tgtaaagtgt gcagggtttt 5940
aaactttata attactttaaa tttttttgat aactagaaat ctagtatgtc cataaaggaa 6000
actaagtgcc catcaaagat ttgtttggta taaataaaga attatttggt ttgttttcaa 6060
tgacagtaag ctacaaatca tgatgcttaa aaactttcta aagatgaatt gtgtggcagt 6120
gattggtctg tttgtggaga atgtatgaaa gctattaata ttctagaata gattaataaa 6180
ttggctatgt tgttccaatg aatgtacagc acttccatta acttttgaaa gcaacacagc 6240
cttaaaactca atgcttttgc tttatgacat gggaaatgttc tgtcatcaat ggagtgtatt 6300
cttgtaatag aattctttat atcgtttctca attctataga ctttcaagcc tatgtatgaa 6360
tatgaagggg tttttttttt tttgctttgt tttcttttta gattttgtac attccatctt 6420
tatagggtctg tttcatatgt tttatgtata gaacactaag tcttgcaactc tctgacattg 6480
atactgatat attctcgtca tttgttcttt tatgaatcaa aatgttgact gcctatttaa 6540
agaaaagaat gaacgctgtg catcaaagtg tttgtatgtt cgtagctaca tacgtaccac 6600
agtattttgg atgcttttagt ctacaatgaa actttcaatt aattctgtct tgaacatag 6660
gagaaacagg attcatgtgt atctctttac catgcacaaa atctcaaactc attataataa 6720
agcttgtttt ctcc 6734

<210> 30
<211> 3744
<212> DNA
<213> Homo sapiens

<400> 30
ccacgcgtcc ggtggcggtc gagcgtggcg taggcgaatc ctcggcacta agcatatgga 60
cctcgcggcg gcagcggagc cgggcgccgg cagccagcac ctggagggtcc gcgacgaggt 120
ggccgagaag tgccagaaac tgttcctgga cttcttgagg gagtttcaga gcagcgatgg 180
agaaattaaa tacttgcaat tagcagagga actgattcgt cctgagagaa acacattggt 240
tgtgagtttt gtggacctgg aacaatttaa ccagcaactt tccaccacca ttcaagagga 300
gttctataga gtttaccctt acctgtgtcg ggccttgaaa acattcgtca aagaccgtaa 360
agagatccct cttgccaagg atttttatgt tgcattccaa gacctgccta ccagacacaa 420
gattcgagag ctcacctcat ccagaattgg tttgctcact cgcacagtg ggcagggtgg 480
gcggactcac ccagttcacc cagagcttgt gagcggaaact tttctgtgct tggactgtca 540
gacagtgate agggatgtag aacagcagtt caaatacaca cagccaaaca tctgccgaaa 600
tccagtttgt gccaacagga ggagattctt actggatata aataaatcaa gatttggtga 660
ttttcaaaag gttcgtattc aagagaccca agctgagctt cctcgaggga gtatcccccg 720

cagtttagaa gtaattttaaa gggctgaagc tgtggaatca gctcaagctg gtgacaagtg	780
tgactttaca gggacactga ttgtttgtgcc tgacgtctcc aagcttagca caccaggagc	840
acgtgcagaa actaattccc gtgtcagtggt tgttgatgga tatgagacag aaggcattcg	900
aggactccgg gcccttggtg ttagggacct ttcttatagg ctggctcttc ttgcctgctg	960
tgttgcgcca accaacccaa gggttggggg gaaagagctc agagatgagg aacagacagc	1020
tgagagcatt aagaaccaa tgactgtgaa agaatgggag aaagtgtttg agatgagtca	1080
agataaaaat ctataccaca atctttgtac cagcctgttc cctactatac atggcaatga	1140
tgaagtaaaa cgggggtgtcc tgctgatgct ctttggtggc gttccaaaga caacaggaga	1200
agggacctct cttcgagggg acataaatgt ttgcattggt ggtgacccaa gtacagctaa	1260
gagccaattt ctcaagcacg tggaggagtt cagccccaga gctgtctaca ccagtggtaa	1320
agcgtccagt gctgctggct taacagcagc tgttgatgaga gatgaagaat ctcatgagtt	1380
tgtcattgag gctggagctt tgatgttggc tgataatggt gtgtgttgta ttgatgaatt	1440
tgataagatg gacgtgcggg atcaagttgc tattcatgaa gctatggaac agcagaccat	1500
atccatcact aaagcaggag tgaaggctac tctgaacgcc cggacgtcca ttttggcagc	1560
agcaaaccga atcagtggac actatgacag atcaaaatca ttgaaacaga atataaattt	1620
gtcagctccc atcatgtccc gattcgatct cttctttatc cttgtggatg aatgtaatga	1680
ggttacagat tatgccattg ccaggcgcat agtagatttg cattcaagaa ttgaggaatc	1740
aattgatcgt gtctattccc tcgatgatat cagaagatat cttctctttg caagacagtt	1800
taaacccaag atttccaaag agtcagagga cttcattgtg gagcaatata aacatctccg	1860
ccagagagat ggttctggag tgaccaagtc ttcatggagg attacagtgc gacagcttga	1920
gagcatgatt cgtctctctg aagctatggc tcggatgcac tgctgtgatg aggtccaacc	1980
taaacatgtg aaggaagctt tccggttact gaataaatca atcatccgtg tggaaacacc	2040
tgatgtcaat ctagatcaag aggaagagat ccagatggag gtagatgagg gtgccggtgg	2100
catcaatggt catgctgaca gccctgctcc tgtgaacggg atcaatggct acaatgaaga	2160
cataaatcaa gagtctgctc ccaaagcctc ctttaaggctg ggcttctctg agtactgccg	2220
aatctctaac cttattgtgc ttcacctcag aaaggtggaa gaagaagagg acgagtcagc	2280
attaaagagg agcgagcttg ttaactggta cttgaaggaa atcgaatcag agatagactc	2340
tgaagaagaa cttataaata aaaaaagaat catagagaaa gttattcatc gactcacaca	2400
ctatgatcat gttctaattg agctcaccca ggctggattg aaaggctcca cagaggggaag	2460
tgagagctat gaagaagatc cctacttggg agttaaccct aactacttgc tcgaagattg	2520
agatagtgaag agtaactgac cagagctgag gaactgtggc acagcacctc gtggcctgga	2580



gcctggctgg agctctgcta gggacagaag tgtttctgga agtgatgctt ccaggatttg	2640
ttttcagaaa caagaattga gttgatggtc ctatgtgtca cattcatcac aggtttcata	2700
ccaacacagg cttcagcact tcctttgggtg tgtttcctgt ccagtggaag ttggaaccaa	2760
ataatgtgta gtctctataa ccaatacctt tgttttcatg tgtaagaaaa ggcccattac	2820
ttttaaggta tgtgctgtcc tattgagcaa ataacttttt ttcaattgcc agctactgct	2880
tttattcatc aaaataaaat aacttggtct gaagttgtct attggatttc tttctactgt	2940
accctgatta ttacttccat ctacttctga atgtgagact ttcccttttt gcttaacctg	3000
gagtgaagag gtagaactgt ggtattatgg atgaggtttc tatgagaagg agtcattaga	3060
gaactcatat gaaagctaga ggccttagag atgactttcc aaggtttaatt ccagtttttt	3120
ttttttttta gtttataaaa gtttattata ctttttttaa attactcttt agtaatttat	3180
tttacttctg tgtcctaagg gtaatttctc aggattgttt tcaaattgct tttttagggg	3240
aaatagggtca tttgctatat tacaagcaat ccccaaattt tatggtcttc caggaaaagt	3300
tattaccgtt tatgatacta acagttcctg agacttagct atgatcagta tgttcatgag	3360
gtggagcagt tcctgtgttg cagcttttaa caacagatgg cattcattaa atcaciaagt	3420
atgttaaagg tcacaaaagc aaaataactg tctgaggcta aggccacgt gggacagtct	3480
aatacccatg agtactcaac ttgccttgat gtctgagctt tccagtgcaa tgtgaatttg	3540
agcagccaga aatctattag tagaaagcaa gacagattaa tataggtaa aacaatgatt	3600
taaatatgtt tctcccaata attatctctt tccctggaat caacttgtat gaaaccttgt	3660
caaatgtac tccacaagta tgtacaatta agtattttta aaataaatgg caaacattaa	3720
aaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa	3744

<210> 31

<211> 3321

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 31

ttgtgagtct ataactcgga gccgttgggt cggttcctgc tattccggcg cctccactcc	60
gtcccccgcg ggtctgctct gtgtgccatg gacggcattg tcccagatat agccgttggt	120
acaaagcggg gatctgacga gcttttctct acttgtgtca ctaacggacc gtttatcatg	180
agcagcaact cggcttctgc agcaaacgga aatgacagca agaagttcaa aggtgacagc	240
cgaagtgcag gcgtccctc tagagtgatc cacatccgga agctcccat cgacgtcacg	300
gagggggaag tcatctccct ggggctgccc ttgggaagg tcaccaacct cctgatgctg	360
aaggggaaaa accaggcctt catcgagatg aacacggagg aggtgccta caccatggtg	420

aactactaca cctcgggtgac ccctgtgctg cgcgggccagc ccatctacat ccagttctcc 480
aaccacaagg agctgaagac cgacagctct cccaaccagg cgcgggccca ggcgggccctg 540
caggcggtga actcgggtcca gtcggggaac ctggccttgg ctgcctcggc ggcgggccgtg 600
gacgcaggga tggcgatggc cgggcagagc cccgtgctca ggatcatcgt ggagaacctc 660
ttctaccctg tgaccctgga tgtgctgcac cagattttct ccaagttcgg cacagtgttg 720
aagatcatca ccttcaccaa gaacaaccag ttccaggccc tgctgcagta tgcggacccc 780
gtgagcgccc agcacgcaa gctgtcgtg gacgggcaga acatctacaa cgctgctgc 840
acgtgcgca tcgacttttc caagctcacc agcctcaacg tcaagtacaa caatgacaag 900
agcgtgact acacacgccc agacctgcct tccggggaca gccagccctc gctggaccag 960
accatggccg cggccttcgg tgcacctggt ataatctcag cctctccgta tgcaggagct 1020
ggtttccctc ccacctttgc cattcctcaa gctgcaggcc ttcccgttcc gaacgtccac 1080
ggcgccctgg cccccctggc cateccctcg gggcgggcgg cagctgcggc ggcaggctcg 1140
atcgccatcc cgggcctggc gggggcagga aattctgtat tgctggtcag caacctcaac 1200
ccagagagag tcacacccca aagcctcttt attcttttcg gcgtctacgg tgacgtgcag 1260
cggtgaaga tcctgttcaa taagaaggag aacgccctag tgcagatggc ggacggcaac 1320
caggcccagc tggccatgag ccacctgaac gggcacaagc tgcacgggaa gcccatccgc 1380
atcacgtctc cgaagcacca gaacgtgcag ctgccccgcg agggccagga ggaccagggc 1440
ctgaccaagg actacggcaa ctcaccctg caccgcttca agaagccggg ctccaagaac 1500
ttcagaaca tattcccgcc ctgggccacg ctgcacctct ccaacatccc gccctcagtc 1560
tccgaggagg atctcaaggt cctgttttcc agcaatgggg gcgtcgtcaa aggattcaag 1620
ttcttccaga aggacggcaa gatggcactg atccagatgg gctccgtgga ggaggcggtc 1680
caggccctca ttgacctgca caaccacgac ctcggggaga accaccacct gcgggtctcc 1740
ttctccaagt ccaccatcta ggggcacagg cccccacggc cggggccctt ggcgacaact 1800
tccatcattc cagagaaaag ccactttaaa aacagctgaa gtgaccttag cagaccagag 1860
atattatttt tttaaagaga aatcagttta cctgttttta aaaaaattaa atctagttca 1920
ccttgctcac cctgcgggtga caggacagc tcaggctctt ggtgactgtg gcagcgggag 1980
ttcccggccc tccacacccg gggccagacc ctcggggcca tgccttggtg gggcctgtgt 2040
cgggcgtggg gcctgcaggt gggcgccccg accacgactt ggcttccttg tgccttaaaa 2100
aacctgcctt cctgcagcca cacaccacc cggggtgtcc tggggaccca aggggtgggg 2160
gggtcacacc agagagaggc agggggcctg gccggctcct gcaggatcat gcagctgggg 2220

cgcgggcgggcc gcgggctgcga ccccccaacc ccagccctct aatcaagtca cgtgattctc	2280
ccttcacccc gccccaggg ccttcacctc tgccccaggg cgggctcccc gctgctccag	2340
ctgcggagct ggtcgacata atctctgtat tatatacttt gcagttgcag acgtctgtgc	2400
ctagcaatat ttccagttga ccaaatattc taatcttttt tcattttatat gcaaaagaaa	2460
tagtttttaag taacttttta tagcaagatg atacaatggg atgagtgtaa tctaaacttc	2520
cttggtggtat taccttgtat gctgttactt ttattttatt ccttgtaatt aagtcacagg	2580
caggacccag tttccagaga gcaggcgggg ccgcccagtg ggtcaggcac agggagcccc	2640
ggtcctatct tagagccct gagcttcagg gaagggggcg gcgtgtcgcc gcctctggca	2700
tcgcctccgg ttgccttaca ccacgccttc acctgcagtc gcctagaaaa cttgctctca	2760
aacttcaggg ttttttcttc cttcaaattt tggaccaaag tctcatttct gtgttttgcc	2820
tgcctctgat gctgggaccc ggaaggcggg cgctcctcct gtcttctctg tgcctttct	2880
accgcccccg cgtcctgtcc cgggggctct cctaggatcc cctttccgta aaagcgtgta	2940
acaaggggtgt aaatatattt aattttttat acctgttgtg agaccgagg ggcggcgggcg	3000
cggtttttta tggtgacaca aatgtatatt ttgctaacag caattccagg ctcaagtattg	3060
tgaccgcgga gccacagggg accccacgca cattccgttg ccttaccga tggcttgtga	3120
cgcggagaga accgattaaa accgtttgag aaactcctcc cttgtctagc cctgtgttcg	3180
ctgtggacgc tgtagaggca ggttggccag tctgtacctg gacttcgaat aaatcttctg	3240
tatcctcgct ccgttccgcc ttaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa	3300
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa a	3321

<210> 32
 <211> 1209
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 32	
gaattcctga cttccttttc ggaggaagat ccttgagcag ccgacgttgg gacaaaggat	60
ttggagaaac ccagggctaa agtcacgttt ttctcctttt aagacttacc tcaacacttc	120
actccatggc agttcccgag acccgcccta accacactat ttatatcaac aacctcaatg	180
agaagatcaa gaaggatgag ctaaaaaagt ccctgtacgc catcttctcc cagtttggcc	240
agatcctgga tatcctggta tcacggagcc tgaagatgag gggccaggcc tttgtcatct	300
tcaaggaggt cagcagcgcc accaacgccc tgcgtccat gcagggtttc cctttctatg	360
acaaacctat gcgtatccag tatgccaaaga ccgactcaga tatcattgcc aagatgaaag	420
gcaccttcgt ggagcgggac cgcaagcggg agaagaggaa gcccaagagc caggagaccc	480

cgccaccacaa gaaggctgtg caaggcgggg gagccacccc cgtggtgggg gctgtccagg	540
ggcctgtccc gggcatgccg ccgatgactc aggcgccccg cattatgcac cacatgccgg	600
gccagccgcc ctacatgccg ccccttggtg tgatcccccc gccaggcctt gcacctggcc	660
agatcccacc agggggccatg ccccgccagc agcttatgcc aggacagatg cccctgccc	720
agcctctttc tgagaatcca ccgaatcaca tcttggttct caccaacctg ccagaggaga	780
ccaacgagct catgctgtcc atgcttttca atcagttccc tggcttcaag gaggtccgtc	840
tgggtaccgg gggcatgac atcgcttcg tggagtttga caatgaggta caggcagggg	900
cagctcgca tgcctgcag ggctttaaga tcacgcagaa caacgccatg aagatctcct	960
ttgccaagaa gtagcacctt tccccccat gcctgcccct tcccctgttc tggggccacc	1020
cctttcccc ttggtcagc cccctgaagg taagtcccc cttgggggccc ttcttgagc	1080
cgtgtgtgag tgagtggcg ccacacagca ttgtaccag agtctgtccc cagacattgc	1140
acctggcgct gttaggccgg aattaaagt gctttttgag gtttggtttt tcacaaaaaa	1200
aaggaattc	1209

<210> 33
 <211> 1432
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 33	
gctgttcggc ctgcgtcgct ccgggagctg ccgacggacg gagcgcccc gcccccgccc	60
ggccgccccg ccgcccgcgc catgcccttc tccaacagcc acaacgcact gaagctgcgc	120
ttcccggccg aggacgagtt ccccgacctg agcgcccaca acaaccacat ggccaagggtg	180
ctgacccccg agctgtacgc ggagctgcgc gccaaagaca cgccgagcgg cttcacgctg	240
gacgacgtca tccagacagg cgtggacaac ccgggccacc cgtacatcat gaccgtgggc	300
tgcgtggcgg gcgacgagga gtcctacgaa gtgttcaagg atctottoga ccccatcatc	360
gaggaccggc acggcggcta caagcccagc gatgagcaca agaocgacct caaccccgac	420
aacctgcagg gcggcgacga cctggacccc aactacgtgc tgagctcgcg ggtgcgcacg	480
ggccgcagca tccgtggctt ctgcctcccc ccgcactgca gccgcgggga gcgcccgcgc	540
atcgagaagc tcgcggtgga agcctgtcc agcctggacg gcgacctggc gggccgatac	600
tacgcgtca agagcatgac ggaggcggag cagcagcagc tcacgcagca ccacttcctc	660
ttcgacaagc ccgtgtcgcc cctgctgctg gcctcgggca tggcccgcga ctggcccagc	720
gcccgcggtg tctggcacia tgacaataag accttctctg tgtgggtcaa cgaggaggac	780
cacctgcggg tcctctccat gcagaagggg ggcaacatga aggaggtgtt caccgccttc	840

```

tgcaccggcc tcaccagat tgaaactctc ttcaagtcta aggactatga gttcatgtgg      900
aaccctcacc tgggctacat cctcacctgc ccataccaac tgggcaacgg gctgcgggca..... 960
... ..
gggtgtgcata tcaagctgcc caacctgggc aagcatgaga agttctcgga ggtgcttaag      1020
cggctgcgac ttcagaagcg aggcacaggc ggtgtggaca cggctgcggt gggcggggtc      1080
ttcgacgtct ccaacgctga ccgcctgggc ttctcagagg tggagctggg gcagatggtg      1140
gtggacggag tgaagctgct catcgagatg gagcagcggc tggagcaggg ccaggccatc      1200
gacgaactca tgctgcca gaaatgaagc ccggccca cccgacacca gccctgctgc      1260
ttcctaactt attgcctggg cagtgccac catgcacccc tgatgttcgc cgtctggcga      1320
gcccttagcc ttgctgtaga gacttcgctc acccttggtg gagtttattt ttttgatggc      1380
taagatactg ctgatgctga aataaactag ggttttggcc tgctgcgctc tg      1432

```

```

<210> 34
<211> 3309
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 34
gcggcgcgcc cgagcctagt cccacgccc cggcgcgcc gggctccctg ctgatcccag      60
aacaatcaac catgacgacc gaatctggat cagactcgga atccaagccg gaccaggagg      120
ccgagcccca ggaggcggcg ggggcgcagg ggcgcgggg gccgtgccgg agccgcccaa      180
ggaggagcag cagcaggccc tggagcagtt cgccgccgct gcagcgaca gcaccccggt      240
gcgagggagg tcaactgaca ggaacaggag tttgctgcca gggctgcaaa acagctcgaa      300
tatcagcaat tagaagacga taaactttct cagaaatcat ctagcagtaa actctctcgg      360
tctccattaa agattgtcaa aaagcctaaa agcatgcagt gcaaagtgat acttctcgat      420
ggatcagaat atacctgtga tgtagagaaa cgctccagag gacaagtgct gtttgataaa      480
gtgtgtgaac acttgaactt gctagagaaa gactactttg ggcttacgta tcgagatgct      540
gaaaaccaga agaattgggt ggacctgct aaggaaataa aaaaacagg tcaagtgggt      600
gcttggcact tttcatttaa tgtgaaattt taccaccag accctgcca actatctgaa      660
gatatcacca ggtactacct ctgcttgcag ttgcgagatg acatcgctc cggaaggctg      720
ccctgctcct ttgttaccct ggccttgcg ggcctcaca ctgtccagtc agagctcgga      780
gactatgacc cagatgaatg tgggagcgat tacattagt agttccgctt tgcaccaaac      840
cacactaaag aactggaaga caaagtgate gagctgcaca agagccacag aggaatgacg      900
ccagcagaag cagagatgca tttcttgga aatgccaaaa aattatcaat gtatggggta      960
gatttacatc atgctaagga ctcagaagg gtagaaatta tgtaggagt ttgtgcaagt      1020

```

ggtctgttga tatatcgga cgggtgcga ataaacagat ttgcctggcc caaggttcta 1080
 aagatttcat acaaacggaa caacttttac attaagatcc ggccgggaga gtttgaacaa 1140
 tttgaaagca ccattgggtt taagctgcc aaccatcgag ctgccaagcg tttatggaaa 1200
 gtatgtgttg agcatcatac atttttcaga ctactgttac cagaagcacc tccaagaaa 1260
 ttctaacct tgggttccaa gtttcgttat agtggcagga cacaagcgca aacgagaaga 1320
 gccagtgcgt tgatagatcg ccagcacct tactttgaac gctcatccag caaacgttat 1380
 accatgtctc gcagcttga tggagcatca gtgaatgaaa accatgaaat atacatgaag 1440
 gattctatgt ctgctgcaga ggttggtact ggccagtacg ccacaacaaa aggcattctt 1500
 cagaccaact tgatcaccac tgtgactccg gagaagaagg ctgaggagga gcgggacgag 1560
 gaagaggaca aacggaggaa gggggaagaa gtcacgccca tctcgccat ccagcacgag 1620
 ggaaagactg acagtgagcg cacggacacc gcagccgagc gggagaccac tgccactgag 1680
 gagctagaaa aaactcaaga tgacctgatg aaacatcaaa ccaacattag cgagctgaaa 1740
 agaaccttct tagaaacctc aacagacact gccgtaacga atgaatggga gaagaggctt 1800
 tccacctccc ccgtgcgact ggccgccagg caggaggatg ccccatgat cgaacctt 1860
 gtccctgaag agaaaatgga aaccaagacg gagtccagt gatagagacg gaaccaccg 1920
 tgcaccacct gccgcttagc actgagaagg tggcgcagga gaccgtgttg gtggaggagc 1980
 ggcgtgtggt gcacgcgagt ggggatgctt ctactcggc gggagacagc ggggatgctg 2040
 cagcacagcc cgcattcaca ggcattaaag ggaaagaggc ctctgcttga cggagggggc 2100
 taaagaggaa ggaggggagg aggtcgctaa agctgtcctg gaacaggaag agacagccgc 2160
 tgcttcccggt gagcgacaag aggagcagag tgcagccatc cacatttcag aaactttgga 2220
 aaaaaaacct cattttgagt cctcaacggg gaagacggaa accatcagtt ttggcagtgt 2280
 ttcaccggga ggagtaaagc tagaaatttc cacaagaagt gccagtagtt cacaccgaaa 2340
 ccaaaacat cacatatgaa tcatcacagg tcgatccagg cacagatctg gagccaggcg 2400
 tgctgatgag tgcacagacg atcacatctg aaaccaccag taccaccacc actaccaca 2460
 tcacaaaaac tgtgaaaggg ggcatttcag agacaagaat tgagaagcga atagtcatca 2520
 cgggggatgc agacattgac catgaccagg cgctggetca ggcaattaaa gaggccaaag 2580
 agcagcacc tgacatgtca gtgaccaaag tagtgggtcca taaagagaca gagatcacac 2640
 cagaagatgg agaggattga ccagaggaat aacttagctt gcacatgaat gcagtcatgc 2700
 aaaccgttag gaaaaccaga gcctatatgg agttccctct tctaaccxaa ctgtacttgt 2760
 atctgtccgt ggaaaatttc agtcagaag aattgacctt gaccattaat aaagacactg 2820
 gcagagagat cttcccataa taaagcaatc tgattcagca tactaaacc gataatgcat 2880


```

gaagcaacga taaaattaca aaagagcagc atttttaatt ttcacaaaat gtctcagttt 2940
tcagctatac ctgctcgttc ataaccaaca atataaacgc tggctctcatg taacacataa 3000
acaattcatg cctttcatag tttattatta ttaaagtcta aacaaaattg caatttctta 3060
ggtaacctta tatttacaat aaatgaagat taccctcaaa tgctagaagc tgtctaggtc 3120
cgtccggtgt gtcagatttc ctcagattag atgtgccaat aaccaagttt attcagtaaa 3180
caacttgtag ttgtttcatc tggtttatta ctctcaccca taaacagtaa tgactctctg 3240
accctctgga aatatgtaat gcttccaatc ttgctttgtg tatctcattt aatttgttcc 3300
ggttaagga 3309

```

```

<210> 35
<211> 1195
<212> DNA
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 35
ggcacgaggc gccagtcccc taacctgag gctgccgcgc ggcgggtcact gcgcgggggt 60
agtgggcccc agtggtgcgc tctctggccg ttccttacac tttgcttcag gctccagtgc 120
aggggcgtag tgggatatgg ccaactcggg ctgcaaggac gtcacgggtc cagatgagga 180
gagttttctg tactttgcct acggcagcaa cctgctgaca gagaggatcc acctccgaaa 240
cccctcggcg gcgttcttct gtgtggcccc cctgcaggat tttaagcttg actttggcaa 300
ttccaaggc aaaacaagtc aaacttggca tggagggata gccaccattt ttcagagtcc 360
tggcgatgaa gtgtggggag tagtatggaa aatgaacaaa agcaatttaa attctctgga 420
tgagcaagaa ggggttaaaa gtggaatgta tgttgtaata gaagttaaag ttgcaactca 480
agaaggaaaa gaaataacct gtcgaagtta tctgatgaca aattacgaaa gtgctcccc 540
atccccacag tataaaaaga ttatttgcag ggggtgcaaaa gaaaatgggt tgccgctgga 600
gtatcaagag aagttaaaag caatagaacc aaatgactat acaggaaagg tctcagaaga 660
aattgaagac atcatcaaaa agggggaaac acaaactctt tagaacataa cagaatatat 720
ctaagggtat tctatgtgct aatataaaat atttttaaca cttgagaaca gggatctggg 780
ggatctccac gtttgatccg ttttcagcag tgctctgaag gagtatctta cttgggtgat 840
tccttgtttt tagactataa aaagaaactg ggataggagt tagacaattt aaaaggggtg 900
tatgagggcc tgaaatatgt gacaaatgaa tgtgagtacc ccttctgtga aactgaaag 960
ctattctctt gaattgatct taagtgtctc cttgctctgg taaaagatag atttgtagct 1020
cacttgatga tggtgctggg gaattgctct gctctgtctg agatttttaa aaatcagctt 1080
aatgagagta atctgcagac aattgataat aacattttga aaattggaaa gatggtatac 1140

```

tgtttttaga ggaataaacg tttttgtggt ttaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaa 1195

<210> 36
 <211> 2035
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 36
 gaattccggg ctccggggat gaggtcgcg cggcggggtc ccgcgctggt gctgctgctg 60
 ctcttcctcg gagcgccga gtcggtgcgt cgggcccgag ctccgcgcgc ctacacccca 120
 gactggccga gcctggattc tcggccgctg cgggcctggt tcgacgaagc caagttcggg 180
 gtgttcatcc actggggcgt gttctcggtg cccgcctggg gcagcgagtg gttctggtgg 240
 cactggcagg gcgaggggcg gccgcagtac cagcgcttca tgccgcgacaa ctaccgccc 300
 ggcttcagct acgccgactt cggaccgcag ttcactgcgc gcttcttcca cccggaggag 360
 tgggccgacc tcttcaggc cgcgggcgcc aagtatgtag ttttgacgac aaagcatcac 420
 gaaggcttca caaactggcc gagtcctgtg tcttggaact ggaactccaa agacgtgggg 480
 cctcatcggy atttggttgg tgaattggga acagctctcc ggaagaggaa catccgctat 540
 ggactatacc actcactctt agagtgggtc catccactct atctacttga taagaaaaat 600
 ggcttcaaaa cacagcattt tgtcagtgca aaaacaatgc cagagctgta cgacctgtt 660
 aacagctata aacctgatct gatctggtct gatggggagt gggaatgtcc tgatacttac 720
 tggaactcca caaatcttct ttcattggctc tacaatgaca gccctgtcaa ggatgaggtg 780
 gtagtaaag accgatgggg tcagaactct tcctgtcacc atggaggata ctataactgt 840
 gaagataaat tcaagccaca gagcttgcca gatcacaagt gggagatgtg caccagcatt 900
 gacaagtttt cctggggcta tcgtcgtgac atggcattgt ctgatgttac agaagaatct 960
 gaaatcattt cggaactggt tcagacagta agtttgggag gcaactatct tctgaacatt 1020
 ggaccaacta aagatggact gattgttccc atcttccaag aaaggcttct tgctgttggg 1080
 aaatggctga gcatcaatgg ggaggctatc tatgcctcca aaccatggcg ggtgcaatgg 1140
 gaaaagaaca caacatctgt atggtatacc tcaaagggat cggctgttta tgccattttt 1200
 ctgcactggc cagaaaatgg agtcttaaac cttgaatccc ccataactac ctcaactaca 1260
 aagataacaa tgctgggaat tcaaggagat ctgaagtggc ccacagatcc agataaaggc 1320
 ctcttcatct ctctacccca gttgccaccc tctgctgtcc ccgcagagtt tgcttggact 1380
 ataaagctga caggagtga gtaatcattt gaggcaaga agaaagaggc gctgctcact 1440
 gttttcctgc ttcagttttt ctcttatagt accatcacta taatcaacga acttctcttc 1500
 tccaccaga gatggctttt ccaacacatt ttaattaaag gaactgagta cattaccctg 1560

atgtctaaat	ggaccaaaga	tctgagatcc	attgtgatta	tatctgtatc	aggtcagcag	1620
aaagaaggaac	tgagcagttg	aactctgagt	tcataaatc	taatatttg	aaattatcta	1680
caatggaatc	ttccctctgt	tctctgataa	cctacttgct	tactcaatgc	ctttaagcca	1740
agtcaccctg	ttgcctatgg	gaggaggtgg	aaggatttgg	caagctcaac	cacatgctat	1800
ttagttagca	tcagttgtca	ccaacagtct	ttctgcaaag	ggcaggagag	ctttggggga	1860
aaggaaaagg	cttaccaggc	tgctatggtc	aactcttcag	aaattttcag	agcaatctaa	1920
aagcgccaaa	attcgctatg	tttacagtga	tactattaag	aaaatgaatg	tgattctgct	1980
ctgtcttttt	aagtatgac	aaataaaaaa	ttgtacatc	acaatcattt	ctacc	2035

<210> 37
 <211> 2133
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 37	
cgggagagcg	cgctctgcct gccgcctgcc tgccctgccac tgagggttcc cagcaccatg 60
agggcctgga	tcttctttct cctttgcctg gccgggaggg ccttggcagc ccctcagcaa 120
gaagccctgc	ctgatgagac agaggtggtg gaagaaactg tggcagaggt gactgaggta 180
tctgtgggag	ctaactctgt ccaggtggaa gtaggagaat ttgatgatgg tgcagaggaa 240
accgaagagg	aggtggtggc ggaaaatccc tgccagaacc accactgcaa acacggcaag 300
gtgtgcgagc	tggatgagaa caacaccccc atgtgcgtgt gccaggaccc caccagctgc 360
ccagccccc	ttggcgagtt tgagaagggtg tgcagcaatg acaacaagac cttcgactct 420
tcttgccact	tctttgccac aaagtgcacc ctggagggca ccaagaaggg ccacaagctc 480
cacctggact	acatcgggcc ttgcaaatac atccccctt gcctggactc tgagctgacc 540
gaattcccc	tgcgcatgcg ggactggctc aagaacgtcc tggtcaccct gtatgagagg 600
gatgaggaca	acaaccttct gactgagaag cagaagctgc gggatgaaga gatccatgag 660
aatgagaagc	gcctggaggc aggagaccac cccgtggagc tgctggcccg ggacttcogag 720
aagaactata	acatgtacat cttccctgta cactggcagt tcggccagct ggaccagcac 780
cccattgacg	ggtacctctc ccacaccgag ctggctccac tgcgtgctcc cctcatcccc 840
atggagcatt	gcaccaccgc ctttttcgag acctgtgacc tggacaatga caagtacatc 900
gccctggatg	agtgggccgg ctgcttcggc atcaagcaga aggatatga caaggatctt 960
gtgatctaaa	tccactcctt ccacagtacc ggattctctc tttaaccctc cccttcgtgt 1020
ttcccccaat	gtttaaaatg tttggatggt ttgtgttct gcctggagac aagggtgctaa 1080
catagattta	agtgaataca ttaacgggtg taaaaatgaa aattctaacc caagacatga 1140

cattcttagc tgtaacttaa ctattaaggc cttttccaca cgcattaata gtcccatttt	1200
tctcttgcca tttgtagctt tgcccattgt cttattggca catgggtgga cacggatctg	1260
ctgggctctg ccttaaacac acattgcagc ttcaactttt ctcttttagtg ttctgtttga	1320
aactaatact taccgagtca gactttgtgt tcatttcatt tcagggctctt ggctgcctgt	1380
gggcttcccc aggtggcctg gaggtgggca aagggaagta acagacacac gatgttgtca	1440
aggatggttt tgggactaga ggctcagtgg tgggagagat ccctgcagaa tccaccaacc	1500
agaacgtggg ttgcctgagg ctgtaactga gagaaagatt ctggggctgt cttatgaaaa	1560
tatagacatt ctcacataag ccagttcat caccatttcc tcctttacct ttcagtgcag	1620
tttcttttca cattaggctg ttggttcaaa cttttgggag cacggactgt cagttctctg	1680
ggaagtggtc agcgcctcct gcagggcttc tcctcctctg tcttttgag aaccagggt	1740
cttctcaggg gctctagga ctgccaggct gtttcagcca ggaaggcca aatcaagagt	1800
gagatgtaga aagttgtaaa atagaaaaag tggagttggg gaatcggttg ttctttcctc	1860
acatttgat gattgtcata aggttttttag catgttctc cttttcttca cctccctt	1920
tgttcttcta ttaatcaaga gaaacttcaa agttaatggg atggtcggat ctcacaggct	1980
gagaactcgt tcacctcaa gcatttcattg aaaaagctgc ttcttattaa tcatacaaac	2040
tctcaccatg atgtgaagag ttccacaaat ctttcaaaat aaaaagtaat gacttagaaa	2100
ctgaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa	2133

<210> 38
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 38
 agggaggaag ggaaaacaga 20

<210> 39
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 39
 ttaaggctca acacgaggct 20

<210> 40
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 40
 cttgagctgt gaggtcatcg 20

<210> 41
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 41
 tatagctcgg caccttcacc

20

<210> 42
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 42
 ctgcctgcca ctgagggttc c

21

<210> 43
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 43
 tccaggcaga acaacaaacc atcc

24

<210> 44
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 44
 accaccacca ctaccacat

20

<210> 45
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 45
 tggttttcct aacggtttgc

20

<210> 46
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 46
 tgttggcgta caggtctttg c

21

<210> 47
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Homo sapiens

<400> 47
gctacgagct gcctgacgg

19

1

1

1



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

ediffa
N° 11235*03

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 03

Pour vous informer : INPI DIRECT

INPI 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BLASTOPUCE	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		FR03/11483	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Procédé pour le diagnostic/pronostic du neuroblastome			
LE(S) DEMANDEUR(S) : - bioMérieux - Centre Léon Bérard			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1	Nom	KRAUSE	
	Prénoms	Alexander	
Adresse	Rue	67 rue Maryse Bastié	
	Code postal et ville	[6 9 0 0 8] LYON	
Société d'appartenance (facultatif)			
2	Nom	COMBARET	
	Prénoms	Valérie	
Adresse	Rue	70 rue Auguste Compte	
	Code postal et ville	[6 9 0 0 2] LYON	
Société d'appartenance (facultatif)			
3	Nom	LACROIX	
	Prénoms	Bruno	
Adresse	Rue	Chemin Montlouis	
	Code postal et ville	[6 9 2 3 0] SAINT-GENIS LAVAL	
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Marcy l'Etoile, le 10 mars 2004 Frédérique DENJEAN Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

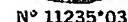


Pour vous informer : INPI DIRECT

Indigo 0 825 83 85 87
0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2../2..

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.